

Aus dem Institut für Laboratoriumsmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Daniel Teupser

**Diagnostischer und prognostischer Wert von CRP,
Procalcitonin, Interleukin 6 und Cholesterin im Blut von
kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Katharina Biller
aus
Villingen-Schwenningen
2017

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: PD Dr. med. Peter Fraunberger

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Klaus Hofmann-Kiefer

PD Dr. med. Ines Kaufmann

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 22.06.2017

Meinem Vater

Inhalt

1 Einführung und Überblick.....	1
1.1 Ätiologie und Pathogenese der Sepsis	1
1.2 SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock	3
1.3 Risikofaktoren.....	6
1.4 Diagnose der generalisierten Inflammation	7
1.5 Biomarker der generalisierten Inflammation im Blut	9
1.6 Sepsis in der Neonatologie	14
2 Diagnostischer und prognostischer Wert von CRP, Procalcitonin, Interleukin 6 und Cholesterin im Blut von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen	17
2.1 Zusammenhänge und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit	17
2.2 Material und Methoden	19
2.2.1 Patientenkollektive	19
2.2.2 Klinische Daten – Erwachsene.....	19
2.2.3 Klinische Daten – Neugeborene.....	21
2.2.4 Probengewinnung und Auswertung.....	22
2.2.5 Definitionen der Endpunkte.....	28
2.2.6 Software und Statistik	31
2.3 Ergebnisse.....	35
2.3.1 Erwachsene	35
2.3.2 Neugeborene	85
2.4 Interpretation der Ergebnisse.....	93
2.4.1 Erwachsene	93
2.4.2 Fazit - Diagnostische Bedeutung der biochemischen Marker für Erwachsene...115	
2.4.3 Neugeborene	117
2.5 Zusammenfassung	122
3 Anhang.....	125
3.1 Literaturverzeichnis.....	125
3.2 Abkürzungsverzeichnis	144
3.3 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen	145
3.4 Formulare/Dokumente	147
3.5 Danksagung	154
3.6 Veröffentlichungen.....	155

1 Einführung und Überblick

1.1 Ätiologie und Pathogenese der Sepsis

Bereits im Jahre 400 v. Chr. hat Hippokrates eine Fäulnis-Krankheit beschrieben, die nach einer Verwundung mit Fieber beginnt und oft mit dem Tode endet [1]. Auch Avicenna weist auf „ein Krankheitsbild, bei dem Fäulnis des Blutes ein kontinuierliches Fieber bedingt“ hin [2]. Bereits damals wurde vermutet, dass es ein „unsichtbares Agens“ geben muss, das die sogenannte Sepsis auslöst. Doch erst 1914 erkannte Hugo Schottmüller die Ätiologie der Sepsis und verfasste eine Definition:

„Eine Sepsis liegt dann vor, wenn sich innerhalb des Körpers ein Herd gebildet hat, von dem kontinuierlich oder periodisch pathogene Bakterien in den Kreislauf gelangen und zwar derart, dass durch diese Invasion subjektive und objektive Krankheitserscheinungen ausgelöst werden.“ [3]

Mit zunehmender Kenntnis der Pathophysiologie wurde die Sepsis 2005 neu definiert:

„Sepsis ist die Gesamtheit der lebensbedrohlichen klinischen Krankheitserscheinungen und pathophysiologischen Veränderungen als Reaktion auf die Aktion pathogener Keime und ihrer Produkte, die aus einem Infektionsherd in den Blutstrom eindringen, die großen biologischen Kaskadensysteme und spezielle Zellsysteme aktivieren und die Bildung und Freisetzung humoraler und zellulärer Mediatoren auslösen.“ [4]

Auslöser einer Sepsis sind häufig Infektionen auf die der Organismus mit einem komplexen System aus Abwehr- und Schutzmechanismen reagiert. Neben Immunzellen werden auch humorale Bestandteile des Immunsystems, wie u.a. das Komplementsystem, Immunglobuline und die Gerinnung aktiviert. Als Folge dessen verändern sich Perfusion und Gefäßpermeabilität, es werden Schmerzrezeptoren aktiviert und es kommt zu Funktionseinschränkungen. Klinisch zeigen sich die fünf klassischen Entzündungszeichen Dolor, Kalor, Tumor, Rubor und Functio laesa, die schon von Galen beschrieben wurden [5]. Eine ganze Kaskade von Mediatoren, u.a. Interleukine, Chemokine, vasoaktive Substanzen, Enzyme, Interferone und Akute-

Phase-Proteine, die von den beteiligten Zellen ausgeschüttet werden, liegt dem zugrunde und koordiniert die komplexe Entzündungsreaktion [6-9].

Physiologisch bleibt im Fall einer Infektion durch die Balance von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren die Entzündungsreaktion lokal begrenzt und die Krankheitserreger werden an Ort und Stelle durch toxische Produkte und aktivierte Abwehrzellen eliminiert sowie die Heilung initiiert [10]. Ein fast identischer Prozess findet auch nach einem Gewebetrauma, Sauerstoffmangel oder anderen, nicht infektiösen Entzündungsprozessen statt [11]. Gelingt es dem Organismus nicht die Krankheitserreger lokal einzugrenzen und zu vernichten, kommt es zu einer Dysbalance des Entzündungsgeschehens und infolgedessen zu einer systemischen, überschießenden Entzündungsreaktion. Darüber hinaus kann dieses empfindliche System auch durch Immunsuppression, erhöhte Pathogenität der Infektionserreger oder ähnliches gestört werden und so das Ungleichgewicht von pro- und antiinflammatorischen Mediatoren verstärken. Die überschießende Produktion und Ausschüttung von aggressiven proinflammatorischen Faktoren führt zu einer unkontrollierten und generalisierten Entzündungsreaktion, die sich, abgekoppelt von ihrem eigentlichen Zweck der Keimeliminierung, gegen den Organismus selbst richtet [9, 12]. Im Sinne eines „Circulus Vitiosus“ kommt es zu weiteren Pathomechanismen, wie der Translokation von Bakterien und Toxinen aus dem Darm in das Blut, der Stase von harn- und gallepflichtigen Substanzen und der Produktion von Sauerstoffradikalen. Diese Vorgänge führen zu einer Verstärkung der Entzündungsreaktion und letztlich zu einer Zerstörung körpereigener Zellen. Durchblutungs- und Gerinnungsstörung, erhöhte Gefäßpermeabilität sowie ein gestörter Intermediärstoffwechsel führen zu Zirkulationsstörungen, lokalem Substratmangel, einer disseminierten intravasalen Gerinnung, Beeinträchtigung des Herz-Kreislauf-Systems und damit zu massiven Funktionsbeeinträchtigungen der übrigen Organe [7, 10, 12, 13]. Diese Pathomechanismen führen zum klinischen Bild der Sepsis, des septischen Schocks und des Multiorganversagens.

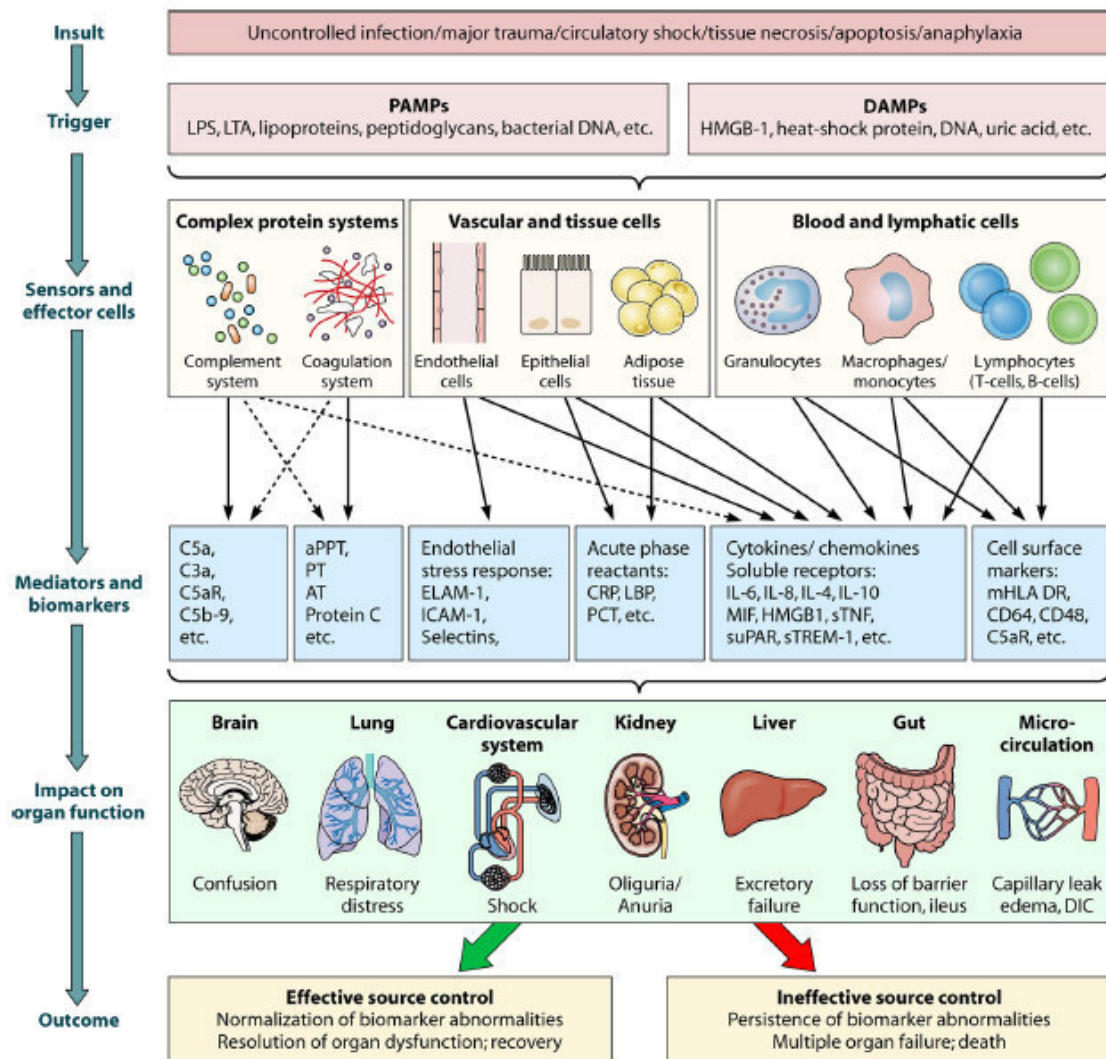


Abbildung 1 Pathophysiologie (vereinfacht) aus [14]

1.2 SIRS, Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock

Trotz der seit Anfang des letzten Jahrhunderts existierenden Definition [3] war die Diagnose einer Sepsis bis in die jüngste Vergangenheit meist nicht eindeutig, da die genannten „subjektiven und objektiven Krankheitserscheinungen“ sowohl im klinischen Erscheinungsbild als auch im Schweregrad sehr variieren können [15]. Zudem gab es keine klare Definition der klinischen Zustände „Bakteriämie“, „Sepsis“, „Sepsis-Syndrom“, „Septikämie“ [16].

Darüber hinaus hat die Entwicklung der modernen Intensivmedizin in den 1970er Jahren das Überleben der Krankheitsbilder der schweren Sepsis und des septischen Schocks möglich gemacht. Durch die Möglichkeit, eingeschränkte Organfunktionen durch intensivmedizinische Technik ersetzen oder zumindest überbrücken zu können

und Herzkreislaufinsuffizienz durch differenzierte Volumen- und Katecholamintherapie behandeln zu können, ist die Inzidenz von MODS und MOF stark gestiegen [17-19].

Das American College of Chest Physicians (ACCP) hat 1991 zusammen mit der Society of Critical Care Medicine (SCCM) die heute gültige Einteilung des Krankheitsbildes in *SIRS*, *Sepsis*, *schwere Sepsis* und *septischer Schock* definiert [20, 21]. Diese Einteilung beinhaltet erstmals auch, dass alle Symptome einer Sepsis, einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks auch ohne den Nachweis einer Infektion auftreten können, es sich also um eine generalisierte sterile Entzündungsreaktion handeln kann, welche als SIRS bezeichnet wird [20]. Die Aktualisierung der Einteilung erfolgte 2003 [22].

Dieses Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS), ohne den Nachweis einer Infektion, tritt gehäuft nach großen herzchirurgischen Eingriffen, schweren Traumata, hämorrhagischem Schock, bei Pankreatitis und anderen Verletzungen oder Entzündungen auf und ist, laut ACCP/SCCM, durch mindestens zwei der vier, in Tabelle 1 aufgeführten Befunde, gekennzeichnet. Besteht zusätzlich die Evidenz einer Infektion, liegt eine Sepsis vor.

Als weitere Schweregrade existieren die schwere Sepsis, wenn es infolge der Sepsis zu Anzeichen einer Organdysfunktion, einer Hypoperfusion oder Hypotonie kommt, und der septischen Schock, bei dem sich eine Hypotension während einer schweren Sepsis trotz ausreichender Volumensubstitution nicht behandeln lässt bzw. der Einsatz vasoaktiver Substanzen aufgrund der Hypotension nötig ist [20, 23].

Bezeichnung	Kriterien
SIRS	Zwei oder mehr der folgenden Kriterien sind erfüllt: <ul style="list-style-type: none"> - Körpertemperatur > 38° C oder < 36° C - Herzfrequenz > 90/Min. - Atemfrequenz > 20/Min. oder PaCO₂ < 32mmHg - Leukozyten > 12.000mm³ oder < 4.000mm³ oder Linksverschiebung > 10%
Sepsis	Zwei oder mehr SIRS-Kriterien im Rahmen einer systemischen Reaktion auf eine nachgewiesene Infektion erfüllt.
Schwere Sepsis	Sepsis mit Zeichen einer oder mehrerer Organdysfunktionen (wie z.B. Oligurie, akute Enzephalopathie, relative/absolute Thrombozytopenie, arterielle Hypoxämie, metabolische Azidose).
Septischer Schock	Sepsis sowie art. Hypotension < 90mmHg bzw. ein MAP < 65mmHg für wenigstens eine Stunde oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den Blutdruck über den entsprechenden Werten zu halten. Die Hypotension besteht trotz ausreichender Volumensubstitution und ist durch eine andere Ursache nicht zu erklären.

Tabelle 1 Einteilung nach ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz [20]

Zusätzlich zu den von ACCP/SCCM definierten klinischen Kriterien können aber auch Ödeme, eine signifikante positive Flüssigkeitsbilanz, eine Hyperglykämie, ein erniedrigter Herzindex, Kreatininanstieg, Gerinnungsstörungen, Ileus, Zentralisation oder eine erniedrigte gemischtvenöse Sauerstoffsättigung und weitere Symptome im Rahmen eines SIRS bzw. einer Sepsis auftreten [8, 15, 22, 24, 25]. Hierbei handelt es sich allerdings um unspezifische Befunde, die auch infolge anderer Krankheitsprozesse auftreten können [26]. Aufgrund der heterogenen Krankheitsbilder sind wiederum auch Organdysfunktionen und Hypotonie nicht zwangsläufig durch das inflammatorische oder septische Geschehen bedingt [24, 25].

Mit zunehmender Dauer bis zu der Diagnosestellung und somit Verzögerung der Erstbehandlung, verschlechtert sich der Zustand des Patienten. Mit zunehmendem Schweregrad steigt auch die Letalität [27-31]. Während die Letalität bei einem SIRS noch bei 6-10% liegt, steigt sie bei einer Sepsis auf 10-16%. Bei einer schweren Sepsis sterben 20-55% aller Erkrankten und im septischen Schock versterben 40-70%. Die Angaben zur Letalität schwanken allerdings je nach Studie und Art der untersuchten Patientenkohorten. Die Zunahme über die Schweregrade wird aber in jeder Erhebung bestätigt [15, 32-35].

In Deutschland liegt die Inzidenz der Sepsis bei 79.000, der schweren Sepsis und des septischen Schocks zusammen bei 75.000 Patienten pro Jahr. Jährlich sterben

somit in Deutschland ca. 60.000 Patienten an den Folgen eines septischen Geschehens [33, 36, 37]. In den USA ist die Inzidenz vergleichbar, hier erkranken etwa 3 pro 1000 Einwohner im Jahr an einer schweren Sepsis, das bedeutet 750.000 Amerikaner erleiden pro Jahr eine schwere Sepsis [38]. Sowohl in Deutschland also auch in den USA nehmen Inzidenz und Prävalenz der Sepsis durch steigende Lebenserwartung, bessere medizinische Versorgung und zunehmend resistente Keime zu [39-42]. Die Sepsis zählt zu den weltweit häufigsten Todesursachen von kritisch Kranken auf Intensivstationen, in Deutschland ist die Sepsis die dritthäufigste Todesursache [9, 35, 36, 38]. Zudem werden sehr hohe Behandlungskosten durch das Krankheitsbild verursacht [36, 38, 39, 43].

Die beste Möglichkeit die Morbidität und Letalität zu senken, wäre das Auftreten einer Sepsis bereits im Vorfeld zu verhindern. Da dies, aus oben genannten Gründen, nicht immer gelingt bzw. gelingen kann, ist ein möglichst frühzeitiger Therapiebeginn immer noch das oberste Ziel, um die Morbidität und Letalität zu senken [27-31]. Um einen frühzeitigen Therapiebeginn zu ermöglichen, sollten die Möglichkeiten der Diagnosestellung weiter verbessert werden. Daher erscheint es von äußerster Dringlichkeit neue Parameter zur Diagnose und Unterscheidung eines SIRS, einer Sepsis, schweren Sepsis und eines septischen Schocks zu entwickeln und damit die Möglichkeit zu schaffen, früher mit einer spezifischen Therapie beginnen zu können [14, 44-46].

1.3 Risikofaktoren

Die physikalischen Barrieren der Haut und der Schleimhäute von Gastrointestinal-, Urogenital-, Respirationstrakt und der Augen stellen den wichtigsten Schutz vor in den Organismus eindringenden Krankheitserregern dar. Bereits kleinste Verletzungen dieser physikalischen Barriere, wie Insektenstiche oder Schürfwunden, können unter bestimmten Konstellationen bereits zu einer klinisch relevanten Infektion führen. Im Krankenhaus können auch aus medizinischer Indikation eingebrachte Fremdkörper wie Urinkatheter, Trachealtuben oder (zentrale) Gefäßzugänge, die Integrität dieser Barriere verletzen und die Eintrittspforte für Krankheitserreger sein [47, 48]. Darüber hinaus können auch eine Schwächung des Immunsystems, z.B. durch Diabetes mellitus, Splenektomie, hämatologische Erkrankungen, HIV, etc. oder iatrogene Immunsuppression durch Chemotherapeutika oder Corticosteroide im Rahmen der Behandlung maligner Grunderkrank-

ungen, das Eindringen von pathogenen Keimen erleichtern. Insbesondere im klinischen Umfeld können sich vermeintlich apathogene Opportunisten in gefährliche Infektionserreger wandeln. Auch eigentlich harmlose Erkrankungen, wie ein grippaler Infekt, können zu einer transienten Immunschwäche führen [15] und damit das Risiko einer Sepsis erhöhen.

Ein wesentlicher Risikofaktor für die Entwicklung einer Sepsis stellt eine Schwächung oder ein Defekt des Immunsystems dar. Nicht nur durch das Eindringen von Pathogenen, sondern auch durch ein verändertes Zusammenspiel aller an der Abwehr beteiligten Zellen und Botenstoffe wird der korrekte Ablauf der Entzündungs- und Abwehrkaskaden gestört, so dass bei immunsupprimierten Patienten pro- und antiinflammatorische Mediatoren aus dem Gleichgewicht geraten [12]. Als Folge können sowohl eine überschießende Entzündungsreaktion als auch eine Immunsuppression mit generalisierter Ausbreitung von pathogenen Keimen beobachtet werden.

Als zusätzliche Risikofaktoren werden genetische Erkrankungen (siehe Tabelle 2) diskutiert. So konnte bei seltenen Erkrankungen ein erhöhtes Risiko für bestimmte Sepsistypen nachgewiesen werden: Mutationen im terminalen Komplement-System führen zu einer erhöhten Rate an Meningokokken-Sepsis und Agammaglobulinämie prädisponiert zu Pneumokokken- und Haemophilus-Influenzae-Typ-B-Sepsis [15].

Leukozytenadhäsionsdefekt-Syndrom
Defizite von Mannose bindendem Lectin
Myeloperoxidase-Defizienz
Lazy-Leucocyte-Syndrom
Job-Syndrom
Interleukin1b-511-Homozygotie
Chron. granulomatöse Entzündungen
Chediak-Higashi-Syndrom
protektive Polymorphismen bei Lungenentzündung

Tabelle 2 Genetische Erkrankungen mit erhöhtem Sepsis-Risiko [15, 49-51]

1.4 Diagnose der generalisierten Inflammation

Trotz der definierten Kriterien erschwert das breite Spektrum der Symptome die Diagnose beim einzelnen Patienten [14, 22, 24, 25, 46, 52-54]. Viele Symptome sind unspezifisch und können bei kritisch kranken Patienten vielerlei Ursachen haben [26]. Auch wenn Organdysfunktion und Hypotension einen Hinweis auf den Schweregrad des Geschehens geben, müssen sie nicht durch das inflammatorische

bzw. septische Geschehen verursacht sein, sondern können z.B. Nebenwirkung der im Zuge der Intensivtherapie notwendigen sedierenden Medikamente sein. So beruht die Diagnose „SIRS“/„Sepsis“/„schwere Sepsis“/„septischer Schock“ auch heute noch meist auf dem klinischen Verdacht des behandelnden Arztes, hervorgehend aus dessen Erfahrung, und bleibt meist klinisch und nur selten evidenzbasiert [15]. Nach der Leitlinie der AWMF zur Sepsis genügt allein dieser klinische Verdacht als Indikation zur weiteren, teils invasiven Diagnostik und Therapie [55].

Klinisch ist insbesondere die Differenzierung von SIRS und Sepsis schwierig, da der Nachweis bzw. der Ausschluss einer Infektion oft nicht gelingt [14, 56]. Dies ist aber wesentlich für die Indikationsstellung einer antibiotischen Therapie. Aufgrund der Zunahme von (hoch-)resistenten Keimen und häufigem Antibiotikaeinsatz erscheint es wichtig, zu klären ob es sich bei einem mikrobiologischen Befund um eine Kolonisation oder um eine behandlungsbedürftige Infektion handelt. Im Falle einer Infektion entscheidet der frühe antibiotische Behandlungsbeginn über die Prognose [22, 27, 29, 31]. Einem Patienten mit einer Infektion darf die antibiotische Therapie daher keinesfalls vorenthalten werden. Um das Risiko der Resistenzenbildung gering zu halten, sollte der Einsatz von Antibiotika jedoch möglichst zielgerichtet sein [14, 57]. Im klinischen Alltag wird dem Patienten im Hinblick auf die individuelle Prognose im Zweifel einer möglichen Infektion empirisch ein Breitbandantibiotikum gegeben [55]. Bis heute ist die positive Blutkultur der Goldstandard in der Infektionsdiagnostik [54]. Bis zum Vorliegen endgültiger Ergebnisse vergehen aber oft mehrere Tage. Darüber hinaus ist die Anzucht vieler Keime in der Kultur schwierig und es können nur in 30% aller septischen Erkrankungen die Keime in der Blutkultur nachgewiesen werden [14, 35, 54, 56, 58-60]. Aus diesem Grund gelingt auch heute noch nur bei 30-50% der Infektionen ein Erregernachweis [33-35, 54, 61, 62].

Um die Sepsisdiagnostik zu verbessern und damit eine zielgerichtete, frühe Therapie zu ermöglichen, wurden eine Vielzahl an zellulären und biochemischen Markern sowie verschiedene Scores als diagnostische Kriterien untersucht (siehe Tabelle 3). Doch allein die Anzahl und Diversität [63] macht deutlich, dass eine zuverlässige und praktikable Methode zur Diagnose und Einschätzung eines inflammatorischen Geschehens noch nicht gefunden wurde bzw. die wenigen Marker, die sich durchgesetzt haben, nicht ausreichend sind [64-69].

Biomarker		Scores
Zellzahlen	Gesamtleukozyten	PIRO [22]
	Neutrophile	MEDS [70]
	Lymphozyten	PSSC [71]
	Eosinophile	SOFA [72]
	Thrombozyten	MOD [73]
Oberflächenmerkmale	CD63, -64, -66	Elebute [74]
Zytokine	Interleukin 1, 6, 8, 10, 18	LODS [75]
	TNF α	APACHE II* [76]
	HMGB-1	SAPS* [77]
Akute Phase Proteine	CRP	GCS* [78]
	Ferritin	*nicht auf inflammatorische/septische Patienten beschränkt
	PCT	
Andere	aPTT	
	Blutkultur	
	Cholesterin	

Tabelle 3 Biomarker und Scores zur Diagnose und Einschätzung eines inflammatorischen Geschehens, teilweise modifiziert nach Lever [14, 15, 67]

Für alle diese Biomarker gilt, dass ihre Produktion bzw. ihr Umsatz im Körper durch inflammatorische Reize initiiert bzw. beeinflusst wird. Wie bereits oben erläutert, können diese aber auch abhängig von Immunstatus, Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen des Patienten sein [7-9, 79]. Ein für die Diagnose und Beurteilung eines inflammatorischen bzw. septischen Geschehens optimaler Biomarker sollte folgende Eigenschaften vereinen [8, 9, 11, 14]:

- Frühest mögliches Anzeigen einer entzündlichen Komplikation
- Nachweis einer infektiösen Ursache
- Anzeige der Schwere der Erkrankung
- Anzeige der Prognose der Erkrankung
- Anzeige eines Therapieerfolgs
- Anzeige des immunologischen Status des Patienten
- Möglichst einfache, unkomplizierte, schnelle und kostengünstige Materialgewinnung (Präanalytik) und -auswertung (Analytik)

1.5 Biomarker der generalisierten Inflammation im Blut

Obwohl die diagnostische Bedeutung einer Vielzahl von Biomarkern in den letzten Jahrzehnten untersucht wurde [67], werden nur einige wenige in der klinischen Routine eingesetzt. Neben den seit vielen Jahren verwendeten CRP-Spiegeln sind dies vor allem Procalcitonin und Interleukin-6. Neben diesen „entzündungs-assoziierten“ Proteinen gab es in den vergangenen Jahren Hinweise dafür, dass auch

verminderte Cholesterin-spiegel die Entzündungsreaktion des Organismus widerspiegeln. Diese verminderten Cholesterinspiegel könnten ebenfalls diagnostisch genutzt werden.

C-reaktives Protein (CRP)

Der Spiegel des C-reaktiven Proteins ist der am häufigsten und längsten eingesetzte Infektions- und Entzündungsmarker [54, 67, 80, 81]. CRP zählt zu den Akute-Phase-Proteinen, deren Synthese und Freisetzung in der Leber vor allem von bakteriellen Infektionen induziert wird [44]. Seine Ausschüttung erfolgt u.a. TNF α - und IL-6-getriggert, weshalb es im Verlauf einer Entzündungsreaktion später als die meisten Zytokine im Blut nachweisbar ist [82, 83]. Erstmals beschrieben wurde es von Tillet et al. 1930 bei Pneumokokkeninfektionen als „Fraction C“, da CRP an das C-Polysaccharid der Pneumokokken bindet [84]. Dies hat auch zur Namensgebung geführt. Pathophysiologisch zählt es zur humoralen Immunabwehr und führt durch Bindung an Phosphocholin, einem Oberflächenbestandteil von apoptotischen Zellen und Bakterien, zur Aktivierung des Komplementsystems [85]. Im Falle einer bakteriellen Infektion steigt der CRP-Spiegel innerhalb von ca. 6 Stunden und erreicht sein Maximum, von einer bis zu 1000fachen Erhöhung des Ausgangswerts, in der Zirkulation nach 36-50 Stunden. Nach Abklingen der Infektion fällt der CRP-Spiegel innerhalb von Tagen wieder ab, da seine Halbwertszeit etwa 19 Stunden beträgt [86]. Neben bakteriellen Infektionen führen auch andere entzündliche Ereignisse wie operative Eingriffe [87, 88], Myokardinfarkte, größere Traumata, rheumatische Erkrankungen oder Neoplasien, zu einem Anstieg des CRP-Spiegels im Blut [14, 54, 89-91]. Bei viralen Infektionen ist der CRP-Anstieg im Blut deutlich geringer als bei bakteriellen. Eine Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen ist jedoch, vor allem bei kleinen Entzündungsherden oder lokalen Infektionen, oft nicht möglich [92]. Bei Gesunden liegt der CRP-Gehalt des Blutes unter 10 mg/l [54, 82, 93, 94], einen etablierten Schwellenwert zur Diagnose eines septischen bzw. inflammatorischen Geschehens gibt es nicht. Diskutiert werden Grenzwerte zwischen 70 mg/l und 125 mg/l [95-97].

Procalcitonin (PCT)

Procalcitonin wurde erstmals 1993 in Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen im Blut nachgewiesen [98]. Physiologisch wird PCT von den C-Zellen der

Schilddrüse gebildet und ist eine Vorstufe des Peptidhormons Calcitonin, welches zusammen mit dem Parathormon den Calcium- und Phosphatstoffwechsel des Körpers steuert. Im Rahmen von generalisierten inflammatorischen Reaktionen wurden auch extrathyreoidale Syntheseorte, wie die Leber oder periphere Blutzellen postuliert [66, 99, 100]. Unterstützt wird diese These durch den Nachweis von PCT bei thyreoidektomierten Patienten [98]. Obwohl die pathophysiologische Rolle von PCT noch nicht eindeutig geklärt ist [14, 101], wird eine Bedeutung bei der Induktion von iNOS, verschiedener Zytokine, bei der Regulation von Gefäßtonus und der Zusammensetzung des Blutes diskutiert [102, 103]. Die Halbwertszeit von PCT in der Zirkulation beträgt 24-30 Stunden. Da PCT in vitro bereits vier Stunden nach der Stimulation mit Endotoxin nachgewiesen werden kann [104], wird es als Frühmarker und zur Differenzierung der Schweregrade eines inflammatorischen Geschehens betrachtet [105-107]. Weiterhin gibt es Hinweise, dass es mit Hilfe von erhöhten PCT-Spiegeln möglich ist, zwischen einem bakteriell-infektiösen und viral-infektiösen bzw. nicht-infektiösen Geschehen zu unterscheiden [108-114]. Dabei sind PCT-Blutspiegel wesentlich sensitiver und spezifischer als CRP-Blutspiegel [81, 92, 106, 114-116]. Wenn keine Entzündung bzw. Infektion vorliegt, liegen die PCT-Spiegel unterhalb der Nachweisgrenze [66, 98, 109]. Die bisherige Datenlage hat dazu geführt, dass der PCT-Spiegel ein vielfach genutzter Entzündungsmarker ist und dass ACCM und die IDSA Procalcitonin zur Diagnose einer Infektion empfehlen [14, 117, 118]. Allerdings konnte noch kein eindeutiger Schwellenwert zum Nachweis oder Ausschluss einer Infektion gefunden werden. Snider et al. schlagen einen Normwert von 0,033 ng/ml vor [119, 120], Angletti et al. dagegen einen Normwert von 0,05 ng/ml [121]. In der Literatur finden sich, abhängig von Sensitivität und Spezifität bzw. negativem und positivem prädiktivem Wert, PCT-Schwellenwerte im Bereich zwischen 0,1 ng/ml bis 2,3 ng/ml für den Nachweis einer Infektion [96, 97, 122-125]. PCT-Spiegel stellen somit einen guten Marker für Infektionen dar, können aber auch falsch positiv sein, da es auch nicht-infektiöse Ursachen für PCT-Anstiege gibt. Hierzu gehören massiver Stress (Trauma, OP, Geburt), kardiogener Schock, Hitzschlag, Graft-versus-Host-Reaktionen (aGvHR) und Autoimmunerkrankungen. Weitere Ursachen für einen PCT-Anstieg ohne Infektionsgrundlage sind immunmodulatorische Therapien oder auch paraneoplastische Phänomene [9, 90, 126-132]. Neben dem Infektionsnachweis wurde auch die Bedeutung von PCT als Prognosemarker untersucht. Allerdings zeigen die Literaturdaten hier kein

einheitliches Bild. Während einige Studien sehr gute Korrelationen zwischen PCT-Spiegel und der Mortalität zeigen, zeigen viele andere Studien keinen Zusammenhang [11, 133-135]. Bei Patienten mit akuter Pankreatitis haben sich PCT-Spiegel darüber hinaus als zuverlässiger Indikator zu Abschätzung des Schweregrads und der Früherkennung von Komplikationen erwiesen [136, 137].

Interleukin 6 (IL-6)

Helfgott et al. untersuchten 1989 erstmals den diagnostischen Zusammenhang von IL-6-Plasmaspiegeln und bakteriellen Infektionen [138]. Interleukin-6 ist ein Glykoprotein und kann, neben immunkompetenten Zellen wie Makrophagen und Lymphozyten, auch von endothelialen, mesenchymalen und weiteren peripheren Zellen produziert und ausgeschüttet werden [139]. Die Biosynthese von IL-6 wird durch Pathogene, wie Viren, Toxine, aber auch durch proinflammatorische Zytokine und Wachstumsfaktoren induziert [139, 140]. Bereits drei Stunden nach der Injektion von *E. coli* Endotoxin erreicht der IL-6-Spiegel im Blut unter experimentellen Bedingungen seinen Höchststand und ist acht Stunden post injectionem wieder bei seinem Ausgangswert [104]. Ein IL-6 Anstieg kann also sowohl von einer Infektion als auch von einer rein inflammatorischen, „sterilen“ Reaktion, wie bei der Exacerbation einer Autoimmunerkrankung oder einer Transplantatabstoßung verursacht sein [11, 14, 141-143]. Ebenso kann der IL-6-Spiegel auch bei Virusinfektionen sowie nach Traumata oder Operationen erhöht sein [144-147]. Pathophysiologisch aktiviert IL-6 unter anderem die Akute-Phase-Reaktion und das Wachstum sowie die Differenzierung von B- und T-Zellen im Rahmen der Entzündungsreaktion [9, 148, 149]. Im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion triggert es die Bildung und Ausschüttung von CRP sowie die Entstehung von Fieber, Tachykardie und Hypotonie [11, 44, 140, 149]. Daher können erhöhte IL-6-Spiegel bereits 24-48 Stunden vor dem Auftreten der klassischen Entzündungsparameter nachgewiesen werden. Für den klinischen Alltag ist wichtig, dass erhöhte IL-6-Spiegel nicht nur vor anderen Entzündungsparametern, sondern auch vor allen klinischen Entzündungszeichen vorhanden sind [11, 150-152]. Da seine Halbwertszeit länger ist als die von TNF α oder Interleukin-1, welche bei einem experimentellen inflammatorischen Ereignis auch sehr früh ausgeschüttet werden [150, 153], sind die Konzentrationen von IL-6 im Blut im Verlauf eines septischen Geschehens länger nachweisbar. Gegenüber dem Normwert sind IL-6-Spiegel im

Blut bis zu 1000fach erhöht [154, 155]. Daher ist ein erhöhter IL-6-Spiegel ein geeigneter Marker zur Früherkennung von inflammatorischen bzw. infektiösen Komplikationen bei kritisch kranken Patienten [156-158]. Als Sepsismarker sind IL-6-Spiegel jedoch bisher nicht etabliert, da ein Anstieg nicht zwingend mit einer Infektion zusammenhängt [14]. In der Literatur wurde aber bereits eine positive Korrelation des IL-6-Werts mit der Schwere der Erkrankung und der Organdysfunktion beschrieben. Außerdem konnte in einigen Studien ein Zusammenhang zwischen Höhe der IL-6-Spiegel und Morbidität bzw. Mortalität gezeigt werden [150, 155, 159-164]. In der sehr frühen Phase der Erkrankung ist die Höhe der IL-6-Konzentration ein besserer Prognoseparameter als die der PCT-Konzentration [152]. Einen zuverlässigen Schwellenwert von IL-6-Werten zur Differenzierung der Schweregrade der Erkrankung [165] gibt es jedoch bisher nicht. Auch konnte bisher kein Schwellenwert zur Diagnose einer Infektion etabliert werden [95, 125, 166].

Cholesterin

Cholesterin ist ein essentieller Bestandteil aller Zellmembranen und Grundbaustein für die Synthese von Gallensäuren, Calcitriol sowie wichtiger Steroidhormone, wie z.B. Testosteron oder Östrogen. Biochemisch ist Cholesterin ein polyzyklischer Alkohol, Steroid bezeichnet, der zur Gruppe der Sterine gehört [148]. Ein erhöhter Cholesterinspiegel gilt als negativer Prognoseparameter im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen. So gilt es inzwischen als erwiesen, dass ein erhöhter Cholesterinspiegel ein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Herzinfarktes oder Schlaganfalls ist [167-172]. In den vergangenen Jahren gibt es zunehmend Hinweise, dass ein verminderter Cholesterinspiegel während eines inflammatorischen/septischen Geschehens mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist. Bereits 1911 konnte von Cauffard et al. ein Zusammenhang zwischen einer Hypcholesterinämie und einem „sehr schlechten Allgemeinzustand“ gezeigt werden [173]. Kipp et al. konnten 1920 einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen Gesamtcholesterinspiegel und dem Schweregrad von Infektionen nachweisen [174]. Diese Daten wurden 1980 von Coombes et al. aufgegriffen und es konnte ein Zusammenhang zwischen verminderten Gesamtcholesterinspiegeln und der Prognose von Verbrennungsoptern gezeigt werden [175]. Windler et al. zeigten 1994 erstmals unabhängig von der Diagnose eine negative Korrelation von Cholesterinspiegeln und Mortalität in einem großen Kollektiv. Patienten mit einem Cholesterin-

spiegel < 100 mg/dl hatten eine 10fach erhöhte Mortalität gegenüber Patienten mit höheren Cholesterinspiegeln. Patienten mit Cholesterinspiegeln < 45 mg/dl überlebten nicht [176]. In weiteren Studien erwiesen sich erniedrigte Cholesterinspiegel (< 50 mg/dl) eines Patienten als zuverlässiger Prognoseparameter bei schweren Entzündungsreaktionen [11, 177-181]. Der zugrunde liegende Pathomechanismus des Gesamtcholesterinabfalls bei kritisch kranken Patienten ist nicht eindeutig geklärt. Diskutiert werden vielfältige Änderungen des Lipidstoffwechsels, eine verminderte Produktion und ein vermehrter Verbrauch von Lipoproteinen während der Akuten-Phase-Reaktion des Organismus, Hämodilution bei Blutverlusten, Proteinverluste bei Verbrennungen und eingeschränkte Ernährung bei kritisch kranken Patienten [182-193]. Einen etablierten Schwellenwert zur Beurteilung von Prognose und Schweregrad der Inflammation im Zusammenhang mit einer kritischen Erkrankung gibt es für Gesamtcholesterin bisher nicht [192, 193]. Allerdings konnten Gordon et al. 2001 bereits zeigen, dass Gesamtcholesterinspiegel kleiner 120 mg/dl mit einer schlechten Prognose bei kritisch Kranken assoziiert sind [194].

1.6 Sepsis in der Neonatologie

Eine große Herausforderung ist die Diagnose einer Sepsis bei pädiatrischen Patienten. Insbesondere bei Neugeborenen ist die Diagnosestellung schwierig, da septische Neugeborene wenige oder unspezifischere Symptome zeigen [47, 195-197]. Die Inzidenz der neonatalen Sepsis beträgt in Industrienationen 1-8/1000. Die frühe und richtige Diagnose einer Sepsis beim Neugeborenen ist von größter Bedeutung, da sie mit einer Mortalität von 2-50% [47, 197, 198] immer noch zu den häufigsten, potentiell vermeidbaren Todesursachen in der Neonatalperiode zählt [199-201].

Aufgrund der Unreife des Immunsystems kommt es beim Neugeborenen, besonders bei Frühgeborenen, während einer Infektion schneller und öfter zu einem fulminanten Verlauf [202, 203]. Aus diesem Grund und der regelhaften Hospitalisierung sind sowohl Inzidenz als auch Mortalität der neonatalen Sepsis bei Frühgeborenen deutlich erhöht [47, 198, 204].

Bei Neugeborenen unterscheidet man zwei Typen von Sepsis, die early-onset und die late-onset Sepsis. Eine early-onset Sepsis ist durch das Auftreten innerhalb der ersten 72 Lebensstunden gekennzeichnet und wird in der Regel durch Keime

verursacht, die prä- oder perinatal von der Mutter auf das Kind übertragen wurden. Die häufigsten Erreger einer early-onset Sepsis sind β -hämolyisierende Streptokokken und E. Coli [47, 198, 205]. Als Risikofaktoren gelten vor allem ein vorzeitiger Blasensprung, Chorioamnionitis und eine bakterielle Fehlbesiedlung der Vagina (Vaginose) der Mutter. Auch korreliert die Wahrscheinlichkeit einer early-onset Sepsis mit der Frühgeburtlichkeit [198, 206-208]. Der Krankheitsverlauf einer early-onset Sepsis ist meist fulminant, die Mortalität schwankt, je nach Studie und Herkunftsland, stark zwischen 3% und 50% [47, 197, 198, 209, 210]. Eine late-onset Sepsis tritt nach den ersten 72 Lebensstunden auf und wird meist von nosokomialen Keimen verursacht. Sie betrifft vorwiegend Kinder, die nach ihrer Geburt aufgrund von gesundheitlichen Problemen noch im Krankenhaus bleiben müssen. Daraus ergibt sich, dass die Hauptrisikofaktoren bei der late-onset Sepsis die Frühgeburtlichkeit und ein niedriges Geburtsgewicht sind [204]. Das Keimspektrum erstreckt sich hier über die typischen Krankenhauskeime, wie coagulase-negative Streptokokken, Staphylococcus aureus, Enterokokken, Enterobacter, E. coli und Klebsiellen, wobei die ersten drei zur Gruppe der am häufigsten (ca. 75%) beteiligten gram-positiven Erreger zählen. Gram-negative Keime und Pilze verursachen selten (1/5 bzw. 1/10) eine late-onset Sepsis, diese sind allerdings mit einer höheren Mortalität assoziiert [204]. Die Keime werden meist durch Katheter, Sonden, Tuben oder Kanülen, die dem Zweck des Lebenserhalts und der Versorgung dienen, in den Körper des Säuglings eingebracht [47, 48, 204]. In der Regel ist die Mortalität der late-onset Sepsis aber mit 2-6% geringer und auch der Krankheitsverlauf an sich eher milder als bei der early-onset Sepsis [47, 208].

Während die Inzidenz der early-onset Sepsis in den letzten Jahrzehnten rückläufig ist, hauptsächlich aufgrund der häufigeren antibiotischen Abdeckung von werdenden Müttern, steigt die Inzidenz der late-onset Sepsis [208, 211].

Bezüglich der Symptome unterscheiden sich early- und late-onset Sepsen aber nicht. Zu den häufigsten, allerdings unspezifischen, klinischen Anzeichen einer Infektion zählen: Fieber, Temperaturinstabilität, Tachypnoe, Apnoen, Nasenflügeln, interkostale Einziehungen, Stöhnen, Zyanose, Marmorierung, Tachykardie, Bradykardie, Hypotension, Zentralisation/verlängerte Rekapillarierungszeit, Lethargie, Hypotonie, Berührungsempfindlichkeit, Krampfanfälle, Ikterus und Verdauungsprobleme [195, 206, 207, 212, 213]. Die häufigsten der Differentialdiagnosen einer Sepsis im Neugeborenenalter sind Atemnotsyndrom, Adaptationsstörung, Herzfehler/

Gefäßmissbildungen, nekrotisierende Enterokolitis (NEC), Rhesus-Inkompatibilität und Stoffwechselerkrankung bzw. -störung [47, 214].

Wie beim Erwachsenen existieren bisher keine zuverlässigen Parameter zur Diagnose einer Sepsis bei Neugeborenen [196, 197, 212, 215-224]. Bei dem Verdacht auf eine Sepsis werden daher bis zu 23mal mehr Neugeborene antibiotisch abgedeckt als nötig [220]. Da eine nicht indizierte Antibiotikatherapie nicht nur teuer ist, sondern auch ernsthafte negative Folgen haben kann, werden dringend neue spezifische wie auch sensitive Marker benötigt, die bei der Früherkennung und Diagnose einer neonatalen Sepsis helfen [196, 208, 214, 225-228].

Obwohl IL-6-Spiegel postnatal gewissen Schwankungen unterworfen sind [206, 229, 230], zeigen erste Untersuchungen, dass IL-6-Spiegel im Blut zur Früherkennung einer neonatalen Sepsis geeignet sein könnten [196, 206, 231]. Buck et al. untersuchten 1994 erstmals die Bedeutung von IL-6 im Zusammenhang mit der Früherkennung einer neonatalen Sepsis [195]. Auch Küster et al. konnten bereits 2 Tage vor Auftreten erster klinischer Symptome einer Sepsis einen IL-6 Anstieg messen [197]. Inzwischen wurde IL-6 in vielen weiteren Studien bezüglich seiner diagnostischen Aussagekraft in der neonatalen Sepsis untersucht [207, 232-237], trotzdem konnte bisher kein einheitlicher Schwellenwert ermittelt werden. Daher ist eine weitere Evaluation zur Ermittlung solcher Schwellenwerte dringend notwendig [48, 207, 238-241].

2 Diagnostischer und prognostischer Wert von CRP, Procalcitonin, Interleukin 6 und Cholesterin im Blut von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen

2.1 Zusammenhänge und Zielsetzung der vorliegenden Arbeit

SIRS und Sepsis gehören immer noch zu den häufigsten Komplikationen kritisch kranker Intensivpatienten [242]. Durch steigende Lebenserwartung, bessere medizinische Versorgung und zunehmend resistente Keime ist zukünftig mit einem Anstieg der Inzidenzen zu rechnen [39-42]. Auch wenn sich die Therapiemöglichkeiten in den letzten Jahrzehnten deutlich verbessert haben, sank die Mortalität dieser Erkrankungen kaum [36, 37, 242, 243]. Zur besseren Behandlung eines SIRS, einer Sepsis, einer schweren Sepsis und eines septischen Schocks muss die Diagnose möglichst früh gestellt werden und gegebenenfalls der Sepsisherd schnell beseitigt werden. So kann eine weitere Eskalation der Entzündungsreaktion verhindert werden und die Morbidität und Mortalität der Patienten effizient gesenkt werden [22, 27, 29, 31, 44]. Die frühe Erkennung inflammatorischer oder infektiöser Komplikationen kann zur weiteren Verbesserung der Therapie und so zu einer Senkung der Morbidität und Mortalität der Betroffenen beitragen. Bis heute existiert allerdings keine spezifische und zuverlässige Methode, um diese Krankheitsbilder sicher und schnell zu diagnostizieren [14, 15, 46, 64, 66]. Neben den bereits etablierten Entzündungsparametern, wie Leukozytenzahlen und C-Reaktivem Protein, gab es in den letzten Jahren mehr und mehr Hinweise, dass auch Procalcitonin und Interleukin 6 eng in den Prozess einer inflammatorischen Reaktion eingebunden sind. Darüber hinaus zeigte sich, dass auch Stoffwechselparameter, insbesondere das Cholesterin, eine diagnostische Bedeutung im Rahmen der Prognoseabschätzung und des Therapieverlaufes haben [67, 80, 98, 108, 114, 115, 166, 176].

Ziel dieser Studie war daher eine prospektive Evaluation der biochemischen Marker C-reaktives Protein, Procalcitonin, Interleukin 6 und Gesamtcholesterin zur frühen und spezifischen Diagnose entzündlicher Komplikationen bei kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen. Darüber hinaus wurde die diagnostische Bedeutung verminderter Cholesterinspiegel mit der der anderen Entzündungsmarker bei Patienten mit schweren Entzündungen und septischen Krankheitsbildern verglichen.

Kernpunkte der Studie waren Vergleiche der Marker zur Diagnose einer Infektion, zur Abschätzung des Schweregrads der Reaktion, des Überlebens der Patienten und der Liegedauer auf der Intensivstation. Weiterhin wurde evaluiert in wie fern die Marker im Verlauf einer Intensivtherapie als Alarmsignal und Orientierungshilfe bei Komplikationen und Therapien geeignet sind, ob die Höhe der Marker Hinweise auf die Ursache und den Schweregrad der inflammatorischen Reaktion geben könnte und in wieweit die Grunderkrankung der Patienten die Spiegel und den Schweregrad der Erkrankung beeinflusst. Ebenso wurde untersucht, ob auf Intensivstationen häufig angewandte Therapieverfahren, wie Nierenersatzverfahren, Steroidgabe und Bluttransfusionen, einen Einfluss auf die Höhe der Marker haben.

Auch bei der Versorgung von Neugeborenen ist die Sepsis eine bedeutende Komplikation [199]. Obwohl die Therapiemöglichkeiten und -richtlinien der neonatalen Sepsis in den letzten Jahren zugenommen haben und deutlich verbessert wurden, ist die Diagnose der neonatalen Sepsis aufgrund vielfältiger und unspezifischer Symptome immer noch schwierig und erfolgt immer noch häufig zu spät [47, 196, 197]. Weiteres Ziel der Studie war es daher, zu prüfen, ob der Interleukin-6-Spiegel als früher und spezifischer Marker einer neonatalen Infektion oder Sepsis geeignet ist und zur Verbesserung der Differentialdiagnose beitragen kann [195, 197, 233, 238].

2.2 Material und Methoden

2.2.1 Patientenkollektive

Erwachsene

Alle Daten der Studie wurden auf einer anaesthesiologischen Intensivstation erhoben. Das Patientenspektrum schließt sowohl chirurgische als auch internistische und neurologische, urologische und gynäkologische Patienten ein.

Alle Patienten, die die Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz für eine SIRS, Sepsis, schwere Sepsis oder einen septischen Schock erfüllten, wurden in die Studie aufgenommen. Die Reste der Blutproben aller ICU-Patienten, welche täglich für die klinische Routinediagnostik entnommen wurden, wurden zentrifugiert, aliquotiert, eingefroren und bei -70° C gelagert. Sobald ein Patient die Aufnahmekriterien erfüllte, wurden alle seine Blutproben aufgetaut und CRP-, PCT-, IL-6- und Cholesterin-konzentrationen im Serum mit verschiedenen Testsystemen bestimmt. Gleichzeitig wurden Daten über den klinischen Zustands des Patienten, die Schwere der Erkrankung, Ursache der Sepsis, Grunderkrankung, Dauer des ICU- und Krankenhausaufenthaltes, Mortalität, die mikrobiologischen Befunde, den Infektstatus, die Therapie und den weiteren klinischen Verlauf erhoben (siehe 2.2.2).

Neugeborene

Die Daten dieser Studie wurden in Ambulanzen, auf Stationen und Intensivstationen einer Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde erhoben. Allen Patienten, die Anlass für den klinischen Verdacht einer Sepsis gaben, wurde im Rahmen der Routinediagnostik Blut entnommen. Des Weiteren wurden Daten zur Geburt, dem Alter, der Liegedauer und der Mortalität, Kreislaufparameter, Diagnosen, mikrobiologische Befunde, Antibiotikatherapie, Transfusionen und dem klinischen Verlauf retrospektiv erhoben.

2.2.2 Klinische Daten – Erwachsene

Einschlusskriterien

Sobald ein Patient die SIRS/Sepsis-Kriterien (Tabelle 4) erfüllte, wurde er in die Studie aufgenommen.

Bezeichnung	Kriterien
SIRS	Zwei oder mehr der folgenden Kriterien sind erfüllt: - Körpertemperatur > 38° C oder < 36° C - Herzfrequenz > 90/Min. - Atemfrequenz > 20/Min. oder PaCO ₂ < 32mmHg - Leukozyten > 12.000mm ³ oder < 4.000mm ³ oder Linksverschiebung > 10%
Sepsis	Zwei oder mehr SIRS-Kriterien, im Rahmen einer systemischen Reaktion auf eine nachgewiesene Infektion, erfüllt.
Schwere Sepsis	Sepsis mit Zeichen einer oder mehrerer Organdysfunktionen, wie: - Oligurie: Diurese < 0,5 ml/kg/h für wenigstens 2h trotz ausreichender Volumensubstitution und/oder ein Anstieg des Serumkreatinins > 2x oberhalb des Referenzbereichs. - akute Enzephalopathie: eingeschränkte Vigilanz, Desorientiertheit, Unruhe, Delirium. - relative/absolute Thrombozytopenie: Thrombozytenabfall > 30% innerhalb von 24h oder Thrombozytenzahl < 100.000/mm ³ . (Thrombozytopenie durch Blutung oder immunolog. Ursache ist ausgeschlossen.) - arterielle Hypoxämie: PaO ₂ < 10kPa (< 75mmHg) unter Raumluft oder ein PaO ₂ /FiO ₂ -Verhältnis von < 33kPa (< 250mmHg) unter O ₂ -Applikation. (Manifeste Herz- oder Lungenerkrankung ausgeschlossen.) - metabolische Azidose: Base Excess < 5 mmol/l oder eine Laktatkonzentration > 1,5x des Referenzbereichs.
Septischer Schock	Sepsis sowie art. Hypotension < 90mmHg bzw. ein MAP < 65mmHg für wenigstens eine Stunde oder notwendiger Vasopressoreinsatz, um den Blutdruck über den entsprechenden Werten zu halten. Die Hypotension besteht trotz ausreichender Volumensubstitution und ist durch eine andere Ursache nicht zu erklären.

Tabelle 4 Einteilung nach ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz [20]

Siehe auch Bogen „Diagnosekriterien [...] ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien“ im Anhang.

Von jedem einzelnen eingeschlossenen Patienten wurden weiterhin registriert:

- | | |
|--------------------------------|-----------------------------------|
| - Alter | - Täglich: |
| - Geschlecht | + Klassifikationsstufe und |
| - Aufnahmediagnose | erfüllte ACCP/SCCM- |
| - SIRS-/Sepsisursache | Kriterien |
| (retrospektiv) | + Klinischer Verlauf und |
| - Infektstatus | potenziell relevante |
| - Dauer des ICU-Aufenthalts | Ereignisse |
| - Dauer des | - Antibiotikatherapie (Präparate, |
| Krankenhausaufenthalts | Dosierung, Dauer, Wechsel, |
| - ICU-Mortalität | Kalkuliert/nach Antibiotogramm) |
| - Operationen, Verbandswechsel | - Cortisontherapie (Präparat, |

- | | |
|------------------------|-------------------------------|
| Dosierung, Dauer) | - Diagnostische Maßnahmen |
| - Nierenersatztherapie | (z.B. Bronchoskopien, Liquor- |
| - Katheterwechsel | punktionen, Bildgebung, etc.) |
| - Transfusionen | |

2.2.3 Klinische Daten – Neugeborene

Einschlusskriterien

Alle Neugeborenen, die Anlass für den klinischen Verdacht einer Sepsis boten, wurden in die Studie eingeschlossen. Der klinische Verdacht einer Sepsis bestand, sobald das Neugeborene eines oder mehrere der folgenden Symptome zeigte:

- | | |
|--|---------------------------------|
| - Tachypnoe | - Tachykardien (> 200/min) |
| - Doppelte Anzahl an Apnoen (> 20sec), verglichen zum Vortag | - Doppelte Anzahl an |
| - Nasenflügeln | Bradykardien (< 80/min), |
| - Stöhnen | verglichen zum Vortag |
| - interkostale Einziehungen | - AZ-Verschlechterung (Apathie, |
| - Marmorierung | muskuläre Hypotonie, |
| - Zentralisation | Berührungsempfindlichkeit) |
| - Zyanose | - Krampfanfälle |
| - Rekapillarierungszeit > 2 Sekunden | - Ikterus/Verdauungsprobleme |
| | - Fieber, bzw. |
| | Temperaturinstabilität |

Von jedem Neugeborenen, das in die Studie aufgenommen wurde, wurden zusätzlich folgende Daten erhoben:

- | | |
|-----------------------------|-----------------------------------|
| - Alter | + Blutdruck |
| - Geschlecht | + Atemfrequenz und |
| - Gestationsalter | Beatmungsstatus |
| - Geburtsmodus | + Vasopressorbedarf |
| - Geburtsgewicht | + Diurese |
| - Geburtsgröße | + Klinischer Verlauf und |
| - APGAR-Score | Ereignisse |
| - Aufnahmeidiagnose | - Antibiotikatherapie (Präparate, |
| - SIRS-/Sepsisursache | Dosierung, Dauer, |
| (retrospektiv) | Kalkuliert/nach Antibiotogramm, |
| - Dauer des ICU-Aufenthalts | Wechsel) |
| - Dauer des | - Cortisontherapie (Präparat, |
| Krankenhausaufenthalts | Dosierung, Dauer) |
| - Krankenhausmortalität | - Nierenersatztherapie |
| - Infektstatus | - Transfusionen |
| - Täglich: | |
| + Temperatur | |
| + Puls | |

2.2.4 Probengewinnung und Auswertung

Die Bestimmung aller für die Studie relevanten Marker erfolgte ausschließlich im anonymisierten Restmaterial der in der Stationsroutine entnommenen Blutproben der eingeschlossenen Patienten (Votum der Ethikkommission siehe Anhang). Sowohl bei den Proben der erwachsenen Patienten als auch bei den Proben der pädiatrischen Patienten handelte es sich ausschließlich um Serum.

Das Blut wurde bei Erwachsenen durch liegende Verweilkanülen in Vakuum-Röhrchen der Firma VACUETTE® entnommen. Bei den Neugeborenen wurde das Blut entweder über liegende Verweilkanülen oder eine gesonderte Gefäßpunktion entnommen. Das Vollblut wurde zentrifugiert und das Serum aliquotiert und bei -70°C tiefgefroren. Vor der Analyse wurde es aufgetaut und bei Zimmertemperatur mit den Testautomaten ausgewertet.

IL-6 Bestimmung

Die IL-6-Spiegel der Patienten wurden mit einem Elecsys 2010 von Roche® bestimmt. Das ist ein Testautomat, der zur quantitativen in-vitro Bestimmung von IL-6 aus Serum, Heparin- oder EDTA-Plasma eingesetzt werden kann. Das zugrundeliegende Testprinzip basiert auf dem eines Sandwich-ELISA. Mit einem Elektrochemilumineszenz-Immunoassay „ECLIA“ werden so hoch spezifisch und sehr sensitiv die IL-6 Konzentrationen der untersuchten Proben bestimmt. Dieses Verfahren ähnelt dem des Festphasen-Chemilumineszenz Immunoassay und läuft folgendermaßen ab:

30µl (+ Leervolumen) der Serumprobe werden mit biotinylierten (1, siehe Abbildung 2) monoklonalen Anti-IL-6-Mausantikörpern (2) inkubiert. Anschließend wird ein zweiter Typ Anti-IL-6-Mausantikörper (4), welcher mit einem Ruthenium¹-Komplex (5) konjugiert ist dem Gemisch zugefügt, so dass sich ein Sandwichkomplex ausbildet. Außerdem befinden sich in der im zweiten Schritt zugegebenen Lösung Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (6). Das Streptavidin reagiert mit dem Biotin der ersten Antikörper und bindet diese so an die Mikropartikel. Nach der Ausbildung des Sandwichkomplexes wird das Gemisch in eine Messzelle pipettiert. In der Messzelle befindet sich eine Elektrode. Durch magnetische Anziehung werden die Mikropartikel mit den angehängten Sandwichkomplexen an der Elektrode fixiert (7). In einem Waschschrift werden alle ungebundenen Substanzen entfernt und durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenz induziert (8). Es entsteht eine Lichtemission, die mit einem Photomultimer gemessen wird. Die gemessene Lichtemission ist direkt proportional zu der in der Probe enthaltenen IL-6-Konzentration. Wie bei der Messung von IL-6 wird der Elecsys 2010® anhand von zuvor gemessenen Kalibratoren eingestellt und wurde zu Beginn jeder neuen Charge mit den im Testkit enthaltenen Proben kalibriert. Kontrollen wurden einmal alle 24h und beim Reagenzwechsel durchgeführt. Der Messbereich des Elecsys 2010® liegt bei IL-6 zwischen 1,5 pg/ml und 5000 pg/ml. Konzentrationen oberhalb des Messbereichs wurden mit „Diluent Multiassay“ automatisch mit dem Gerät oder manuell verdünnt, so konnte der Messbereich auf bis zu 50 000 pg/ml erweitert werden. Die Gesamtdauer des Tests beträgt 18 Minuten und die Messungen erfolgen bei 20°-25° C.

¹ Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

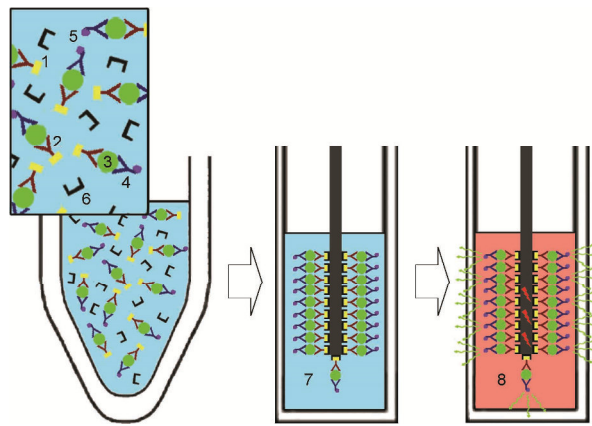


Abbildung 2 Vereinfachtes Testprinzip des Elecsys 2010® von Roche für IL-6

- 1) Biotin
- 2) Erster Anti-IL-6-Mausantikörper
- 3) IL-6
- 4) Zweiter Anti-IL-6-Mausantikörper
- 5) Ruthenium-Komplex
- 6) magnetischer streptavidinbeschichteter Mikropartikel
- 7) Anlagerung der mit den Mikropartikeln verbundenen Sandwichkomplexe an die Elektrode

8) Chemilumineszenz durch Anregung der Ruthenium-Komplexe (Waschschritt nicht dargestellt)

PCT Bestimmung

Die Bestimmung der PCT-Konzentration mit dem Elecsys 2010 von Roche® erfolgt nach dem gleichen Prinzip wie die Bestimmung der IL-6-Konzentration mit diesem Gerät, also einem Elektrochemilumineszenz Immunoassay „ECLIA“.

Zu 30µl (+ Leervolumen) der Serumprobe werden biotinylierte (1, siehe Abbildung 3) monoklonale Anti-PCT-Mausantikörpern (2) pipettiert und inkubiert. Anschließend wird ein zweiter Typ Anti-PCT-Mausantikörper (4), welcher mit einem Ruthenium²-Komplex (5) konjugiert ist, dem Gemisch zugegeben, so dass sich der Sandwichkomplex ausbildet. Außerdem befinden sich in der im zweiten Schritt zugegebenen Lösung Streptavidin-beschichtete Mikropartikel (6). Das Streptavidin reagiert mit dem Biotin der ersten Antikörper und bindet diese so an die Mikropartikel. Nach der Ausbildung des Sandwichkomplexes wird das Gemisch in eine Messzelle pipettiert. In der Messzelle befindet sich eine Elektrode. Durch magnetische Anziehung werden die Mikropartikel mit den angehängten Sandwichkomplexen an der Elektrode fixiert (7). In einem Waschschritt werden alle ungebundenen Substanzen entfernt und durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenz induziert (8). Es entsteht eine Lichtemission, die mit einem Photomultimer gemessen wird. Die gemessene Lichtemission ist direkt proportional zu der in der Probe enthaltenen PCT-Konzentration. Der Elecsys 2010® wird anhand von zuvor gemessenen Kalibratoren eingestellt und wurde zu Beginn jeder neuen Charge mit den im Testkit enthaltenen Proben kalibriert. Kontrollen wurden einmal alle 24h und beim Reagenzwechsel durchgeführt. Der Messbereich des Elecsys 2010® liegt für PCT zwischen 0,02 ng/ml und 100 ng/ml. Konzentrationen oberhalb

² Tris(2,2'-bipyridyl)ruthenium(II)-Komplex (Ru(bpy)₃²⁺)

des Messbereichs wurden mit Humanserum oder Plasma, das kein PCT enthält, manuell verdünnt. Die Gesamtdauer des Tests beträgt 18 Minuten und die Messungen erfolgen bei 20°-25° C.

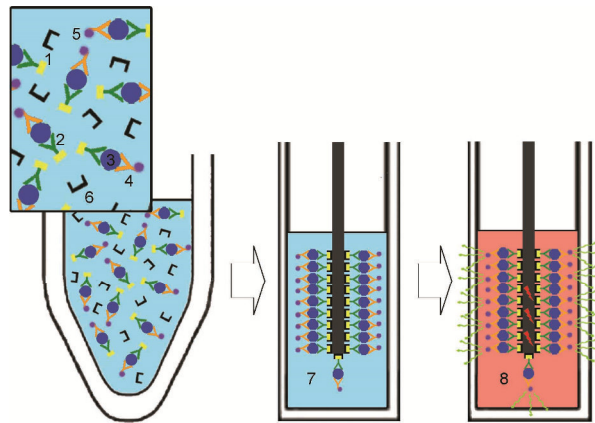


Abbildung 3 Vereinfachtes Testprinzip des Elecsys 2010® von Roche für PCT

- 1) Biotin
- 2) Erster Anti-PCT-Mausantikörper
- 3) PCT
- 4) Zweiter Anti-PCT-Mausantikörper
- 5) Ruthenium-Komplex
- 6) magnetischer streptavidin-beschichteter Mikropartikel
- 7) Anlagerung der mit den Mikropartikeln verbundenen Sandwichkomplexe an die Elektrode
- 8) Chemilumineszenz durch Anregung der Ruthenium-Komplexe (Waschschritt nicht dargestellt)

Cholesterin Bestimmung

Die Cholesterinspiegel der untersuchten Blutproben wurden mit dem COBAS INTEGRA® 800 der Firma Roche® bestimmt. Dem in-vitro Testkit „Cholesterol Gen.2“, mit Hilfe dessen die quantitative Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgt, liegt das Testprinzip der Photometrie zugrunde (siehe Abbildung 4).

Nach Zugabe der Probe zur Reagenzlösung werden die in der Probe enthaltenen Cholesterinester von der Cholesterinesterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Mit Hilfe von Sauerstoff katalysiert die Cholesterinoxidase dann das freie Cholesterin zu Cholest-4-en-3-on und Wasserstoffperoxid. Das so freigesetzte Wasserstoffperoxid reagiert unter Mitwirkung der Peroxidase mit 4-Aminoantipyrin und Phenol zu einem roten Chinonimin-Farbstoff, dessen Farbintensität direkt proportional zum Cholesteringehalt des Probenmaterials ist. Die Extinktionszunahme der Reaktionslösung wird bei 512nm bestimmt. Das benötigte Probenvolumen liegt bei 2,0µl und dem nötigen Leervolumen der Testgefäße. Das Gerät wurde nach jedem Einsetzen einer neuen Charge und im Rahmen der routinemäßigen Qualitätskontrollen neu kalibriert. Kontrollen wurden einmal alle 24h und beim Reagenzwechsel durchgeführt.

Mit dem INTEGRA® 800 können Cholesterinwerte im Bereich zwischen 3,87 mg/dl und 800 mg/dl bestimmt werden. Proben deren Konzentrationen über 800 mg/dl liegen können mit der „Rerun“-Funktion automatisch im Gerät mit NaCl-Lösung 1:10

verdünnt werden. Die Gesamtdauer des Tests beträgt 10 Minuten und die Messungen erfolgen bei 10°-15° C.

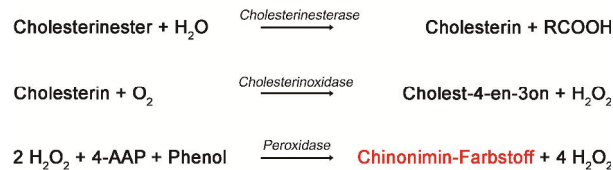


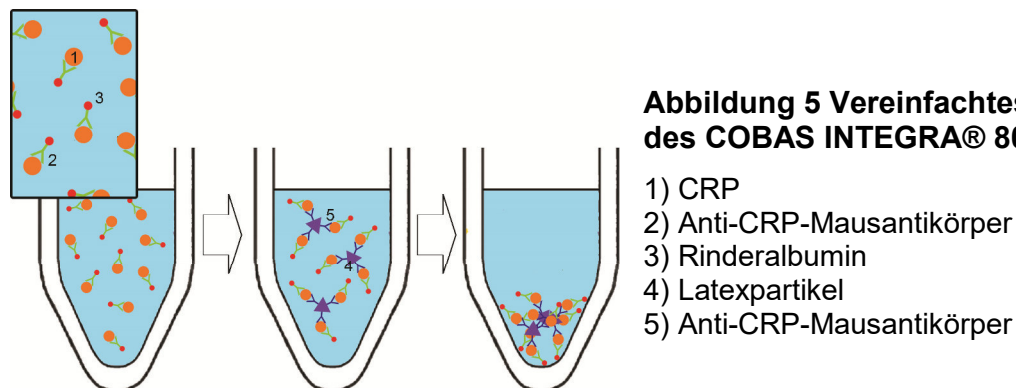
Abbildung 4 Testprinzip des COBAS INTEGRA® 800 für Cholesterin

CRP Bestimmung

Die CRP-Konzentrationen wurden ebenfalls mit dem COBAS INTEGRA® 800 von Roche® gemessen. Der dazu angewandte quantitative, immunologische In-vitro-Test folgt dem Prinzip der Turbidimetrie und kann mit humanem Serum oder Heparin-, EDTA-, Fluorid- oder Citratplasma erfolgen.

Das in der Probe (2,5µl) enthaltene CRP (1, siehe Abbildung 5) bindet zur Verstärkung des Effekts zuerst an einen mit Rinderalbumin (3) gekoppelten Anti-CRP-Mausantikörper (2). Nach Zugabe der zweiten Reagenzlösung agglutiniert dieser Komplex mit Latexpartikeln (4), welche an weitere Anti-CRP-Mausantikörper (5) gekoppelt sind. Anschließend erfolgt eine turbidimetrische Messung des Niederschlags bei 552nm.

Das Gerät wurde nach jedem Einsetzen einer neuen Charge und im Rahmen der routinemäßigen Qualitätskontrollen neu kalibriert. Kontrollen wurden einmal alle 24h und beim Reagenzwechsel durchgeführt. Der Messbereich des INTEGRA® 800 liegt beim CRP zwischen 1,0 mg/l und 200 pg/ml. Konzentrationen oberhalb des Messbereichs können mit der „Rerun“-Funktion automatisch im Gerät 1:10 verdünnt werden. Die Gesamtdauer des Tests beträgt 10 Minuten und die Messungen erfolgen bei 4° C.



Mikrobiologische Befunde

Alle Materialien wurden im Routinebetrieb gewonnen und im hausinternen Institut mit den aktuellen Standardmethoden mikrobiologisch untersucht.

Im Rahmen der Studie wurden Befunde aus folgenden Materialien ausgewertet:

- Abstriche aus:
 - + Thoraxdrainagen
 - + Easyflow-Peritoneal-Drainagen
 - + Katheter- und Sondeneintrittsstellen
 - + Wundflächen
 - + OP-Situs
 - + Harnröhre
 - + Mundhöhle
 - + Rachen
 - + Nase
 - + Ohr
- Blutkulturen
- Bronchialsekret
- BAL-Flüssigkeit
- Katheterspitzen
- Liquor
- Propofolflasche (Einzelfall)
- Punktate:
 - + Aszites
 - + Pleuraflüssigkeit
- Trachealsekret
- Urin
- Vaginalsekret

Nachgewiesene Keime wurden eingeteilt nach:

- Art des Mikroorganismus
 - + Bakterium
 - aerob/anaerob
 - grampositiv/gramnegativ
 - + Pilz
 - + Virus
- Mischbesiedelung/-infektion
 - + Anaerobier + Aerobier
 - + Anaerobier + Pilz
 - + Aerobier + Pilz
 - + Anaerobier + Aerobier + Pilz
 - + Aerobier + Virus + Pilz

2.2.5 Definitionen der Endpunkte

Zur Bestimmung des **Infektstatus** wurden die Kriterien des CDC angelegt [244]. Die Diagnose „Infektion“ wurde von den behandelnden Ärzten gestellt.

Eine „**klinische Verschlechterung**“ im Sinne einer Verschlechterung des Gesundheitszustandes des Patienten, bedingt durch eine Zunahme der generalisierten Entzündungsreaktion bzw. deren Folgen, wurde durch Erfüllen eines oder mehrerer folgender Kriterien definiert:

- Blutdruckabfall von $> 40\text{mmHg}$ oder steigender Noradrenalinbedarf innerhalb von einem Tag
- Oligurie ($< 30\text{ml Urin/h}$)
- Temperaturanstieg $> 38^\circ\text{C}$ (peripher)/ 39°C (Blase) oder $> 1^\circ\text{C/Tag}$

Eingeschränkt konnte auch eines der folgenden Kriterien herangezogen werden:

- Thrombozytenabfall
- Vigilanzminderung
- Leberfunktionseinschränkungen
- Laktatanstieg

Dabei mussten andere Ursachen ausgeschlossen sein.

Als „**klinische Ereignisse**“ wurden Ereignisse definiert, die den Gesundheitszustand des Patienten verschlechtern können. Sie können unabhängig von der Grunderkrankung oder der generalisierten Entzündungsreaktion sein und als regelhafte Komplikation der Intensivtherapie auftreten. Klinische Ereignisse können das Immunsystem des Patienten beeinflussen. Meist folgt auf ein solches Ereignis eine therapeutische Maßnahme, die wiederum auch eine Reaktion des Immunsystems verursacht. Als klinische Ereignisse wurden definiert:

- | | |
|------------------------------|-----------------|
| - Aspiration | - Exanthem |
| - Hb-relevante Blutung | - DIC |
| - Kreislaufkollaps | - Ileus |
| - epileptischer Anfall | - Meningitis |
| - Asystolie | - Hämatemesis |
| - Darmperforation | - Insult |
| - thrombembolisches Ereignis | - Cholezystitis |

- | | |
|------------------------------------|---------------------------|
| - Troponin I/T Anstieg > 0,5 ng/ml | - HIT |
| - Meläna | - kardiale Dekompensation |
| - tox. Hepatitis | - Tod |

Als vorhersehbare und damit für die Therapie „**relevante Ereignisse**“ wurden Ereignisse definiert, die man möglicherweise an Hand eines steigenden Markers vorhersehen könnte, bereits bevor der Patient körperliche Symptome zeigt.

Somit wäre man in der Lage eine Therapie frühzeitig zu beginnen bzw. zu ändern und damit die Behandlung zu verbessern. Zu dieser Kategorie zählen:

- Darmperforation/Anastomoseninsuffizienz
- Wundinfekt
- Neu aufgetretene Pneumonie
- Deviceassoziierte Entzündungen
- Meningitis
- Cholezystitis

In der Gruppe der „**therapeutischen Maßnahmen**“ sind Eingriffe und Untersuchungen zusammengefasst, die ebenfalls die Blutspiegel der Marker beeinflussen könnten. Im Einzelnen sind das:

- | | |
|--|--|
| - Operationen | - Tracheotomien |
| - VAC-Wechsel | - Extubationen |
| - Verbandswechsel | - Liquorpunktionen |
| - Kathetheranlagen (PICCO, ZVK, Dialyse) | - Plasmapherese |
| - Sondenanlagen (PEG, Ventrikel) | - Kardioversionen |
| - Bronchoskopien | - Reanimationen |
| | - Radiologische Untersuchungen (CT, MRT) |

Das auf der Intensivstation gebräuchliche empirische **Antibiotika** Therapieschema ist im Anhang zu finden. Bis zum Vorliegen eines mikrobiologischen Befundes wurden die Patienten gemäß diesem Schema behandelt. Ab dem Zeitpunkt des Vorliegens eines mikrobiologischen Befundes wurden die Patienten testgerecht nach dem entsprechenden Antibiotogramm behandelt.

Die IL-6 und PCT gesteuerte **Antibiotikareduktion** erfolgte, wenn der PCT-Wert im Vergleich zu den Vortagen um 50% abgefallen war oder stagnierte und gleichzeitig der IL-6-Wert des Patienten im Vergleich zu den Vortagen abgefallen war. Die Reduktion beinhaltete eine Verminderung der Dosierung und in wenigen Fällen ein Absetzen der Antibiose bei einem PCT-Wert $< 0,1$ ng/ml oder konsequenter, täglicher Halbierung des PCT-Wertes im Vergleich zum Vortag.

Bei einem PCT-Anstieg oder einem ausbleibenden PCT-Abfall mit steigendem oder stagnierendem IL-6-Wert oder aber einem neuen mikrobiologischen Befund wurde die Antibiotikatherapie mit einem Wechsel des Antibiotikums oder einem zusätzlichen Antibiotikum eskaliert.

Neugeborenen-Sepsis

Zur Definition einer Neugeborenen-Sepsis wurden die Kriterien des Surveillance-Protokolls NEO-KISS des Robert-Koch-Institutes (siehe Anhang) herangezogen:

Zwei der folgenden klinischen Zeichen und Symptome:

- Fieber ($> 38^{\circ}$ C) oder Temperaturinstabilität oder Hypothermie ($< 36,5^{\circ}$ C)
- Tachykardie ($> 200/\text{min}$) oder neue/vermehrte Bradykardien ($< 80/\text{min}$)
- Rekapillarierungszeit > 2 sec
- neue oder vermehrte Apnoe(en) (> 20 sec)
- unerklärte metabolische Azidose ($\text{BE} < -10$ mval/l)
- neu aufgetretene Hyperglykämie (> 140 mg/dl)
- anderes Sepsiszeichen (u.a.: Hautkolorit, erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)

sowie Erfüllung der Kriterien für klinische Sepsis oder mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit oder ohne koagulase negative Streptokokken (KNS).

Kriterien für klinische Sepsis (alle folgenden):

- Betreuender Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 Tage
- Kein Keimwachstum in der Blutkultur oder nicht getestet
- Keine offensichtliche Infektion an anderer Stelle

Kriterium für mikrobiologisch bestätigte Sepsis:

- Erreger aus Blut oder Liquor isoliert und andere als KNS (Keim ist mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt)

Kriterien für mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS als einzigem Erreger:

- ausschließlich KNS aus Blutkultur oder intravasalem Katheter isoliert
- und eines der folgenden Kriterien:
 - CRP > 2,0 mg/dl / Interleukin erhöht
 - I/T-Ratio der neutrophilen Blutzellen > 0,2
 - Leukozytopenie < 5/nl
 - Thrombozytopenie < 100/nl

2.2.6 Software und Statistik

Software

Die Erfassung aller Daten erfolgte in einer Datei des Programms *Microsoft® Office Excel 2003* der Microsoft Corporation. Die Auswertung aller Daten erfolgte ausschließlich mit dem Programm *SPSS® Statistics* Versionen 19, 22 & 23 der Firma IBM®.

Die Niederschrift dieser Arbeit erfolgte mit *Microsoft® Office Word 2003* und *2010* der Microsoft Corporation. Die Graphiken wurden mit den Programmen *Adobe® Photoshop® 7.0* und *SPSS® Statistics* angefertigt.

Statistik

Da der p-Wert („Asymptotische Signifikanz (2-seitig)“) des Kolmogorov-Smirnov-Tests für die Werte von CRP, Procalcitonin und Interleukin 6 kleiner 0,05 ist, kann man davon ausgehen, dass diese keine Normalverteilung aufweisen. Die Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov-Tests (Tabelle 5, Tabelle 6) wurden visuell mit Hilfe von Histogrammen überprüft (Abbildung 10, Abbildung 11).

Daher wurden die anschließenden Analysen für CRP, Procalcitonin und Interleukin 6 mittels des Mann-Whitney-U-Tests und der Kruskal-Wallis-ANOVA durchgeführt und die Werte werden als Mediane, 25. und 75. Perzentil angegeben. Bei den Cholesterin-Messwerten dagegen spricht nichts gegen das Vorliegen einer Normalverteilung ($p=0,434$), daher wurden hier der t-Test nach Student und die einfaktorielle Varianzanalyse mit post-Hoc-Analysen nach Tukey und Duncan angewandt und die Werte aus Gründen der Übersichtlichkeit und Vergleichbarkeit ebenfalls als Mediane, 25. und 75. Perzentil angegeben.

Vergleiche zwischen der Höhe der Parameter bei den einzelnen Schweregraden und zwischen den einzelnen Parametern bezüglich einer Zielgröße wurden mittels ROC-

Analysen und AUCs gezogen. Die Schwellenwerte, die sich in der ROC-Analyse als arithmetisch optimal ergaben, d.h. Sensitivität und Spezifität als gleich wichtig erachtet wurden und die im dazugehörigen Diagramm am Minimum der euklidischen Distanz zwischen Kurve und linker oberer Ecke des Diagramms liegen, werden in den Ergebnistabellen der ROC-Analysen stets als Erstes genannt und mit einem Stern markiert. Weitere mögliche Schwellenwerte wurden in Abhängigkeit von positivem und negativem prädiktiven Wert ausgewählt und darunter aufgelistet.

Bei den Verlaufsanalysen (Seite 70ff.) wurde der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test angewandt.

Zur Veranschaulichung wurden die Ergebnisse graphisch in Boxplots (Abbildung 6), ROC-Kurven (Abbildung 7) und Liniendiagrammen (Abbildung 9) dargestellt. Je nach Verteilung der Messwerte wurde die y-Achse logarithmisch oder linear skaliert.

Um eine Korrelation zwischen der Höhe der untersuchten Marker und der Liegedauer auf der Intensivstation zu untersuchen, wurde ein Streudiagramm (Abbildung 8) mit Regressionsgeraden erstellt, in denen die Werte der ersten Messungen und die Dauer des Aufenthalts auf der Intensivstation pro Patient aufgetragen sind. Anschließend wurde mittels Spearmans Rangkorrelation und Kendalls-Tau die Korrelationskoeffizienten und Signifikanzen errechnet.

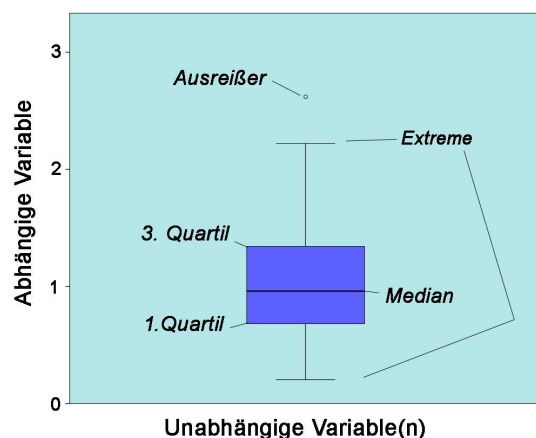


Abbildung 6 Beispiel-Boxplot

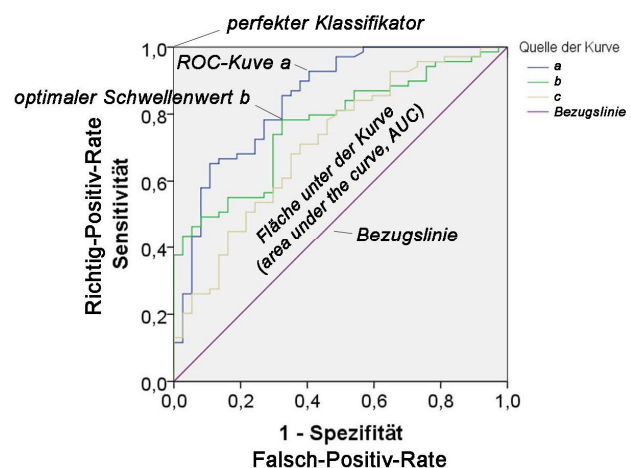


Abbildung 7 Beispiel-ROC-Kurven

nach H. Lohninger

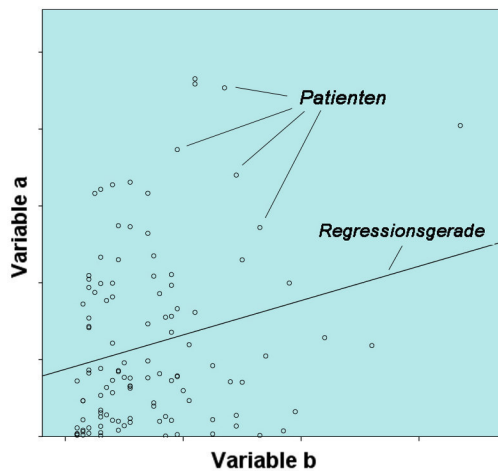


Abbildung 8 Beispiel-Streudiagramm

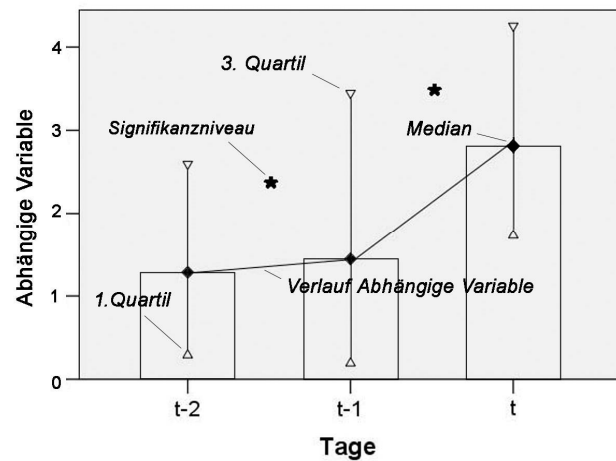


Abbildung 9 Beispiel-Liniendiagramm

Irrtumswahrscheinlichkeiten $p < 0,05$ wurden als statistisch signifikant, $p < 0,01$ als hoch signifikant und $p < 0,001$ als höchst signifikant erachtet. Irrtumswahrscheinlichkeiten $p < 0,1$ wurden als Trend zur Signifikanz betrachtet. In den Abbildungen wurde das Signifikanzniveau entsprechend durch *, **, *** oder (*) gekennzeichnet.

		PCT	IL-6	CRP	Cholesterin
N		121	120	113	119
Parameter der Normalverteilung ^a	Mittelwert	15,26918	5526,91650	119,4064	102,877
	Standardabweichung	52,182015	15932,283087	113,92782	47,8023
Extremste Differenzen	Absolut	,385	,387	,164	,080
	Positiv	,354	,387	,164	,080
	Negativ	-,385	-,364	-,149	-,042
Kolmogorov-Smirnov-Z		4,236	4,240	1,746	,871
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000	,000	,004	,434

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

Tabelle 5 Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests für die Messwerte der Erwachsenen

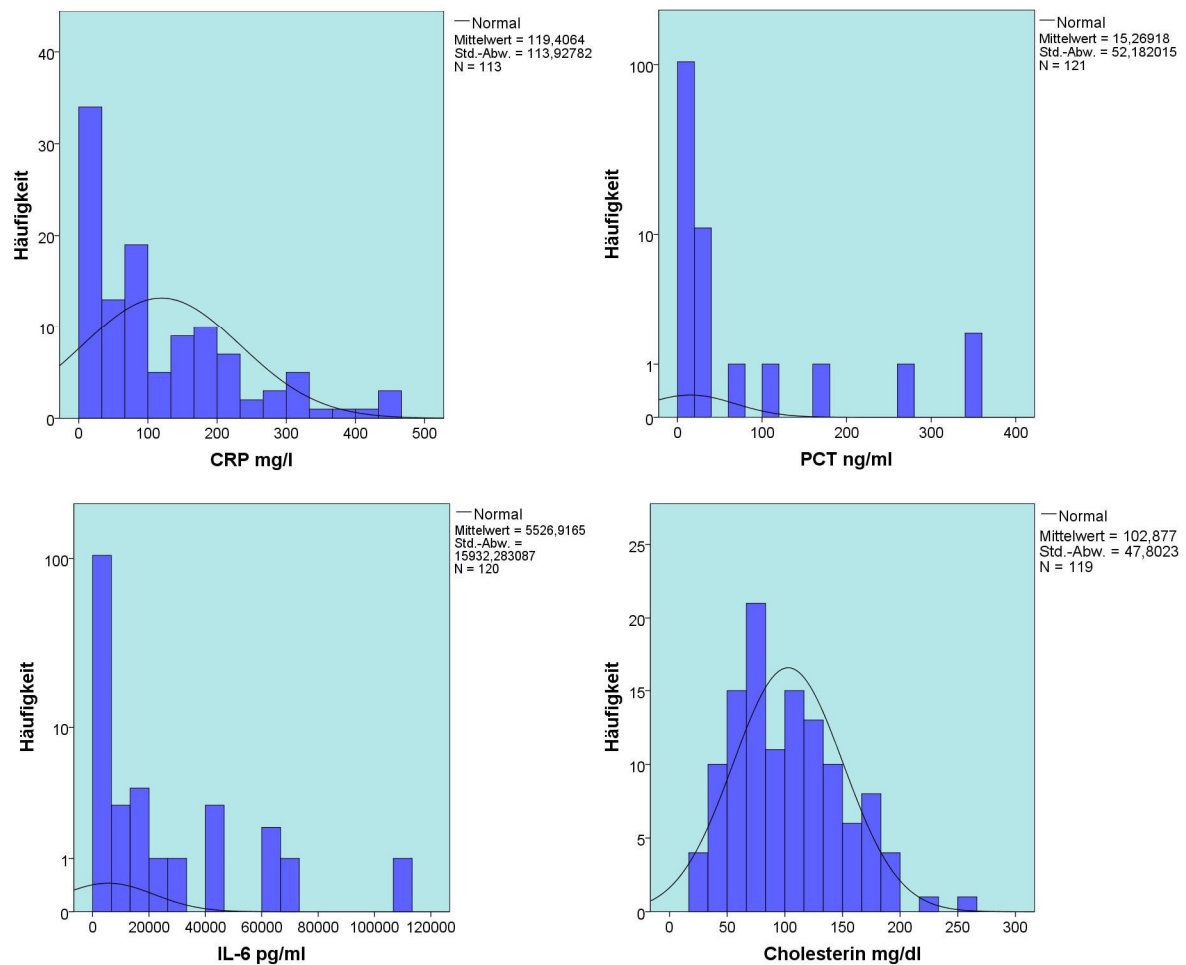


Abbildung 10 Histogramme Erwachsene

		IL-6
N		89
Parameter der Normalverteilung ^a	Mittelwert	470,7966
	Standardabweichung	1431,43057
Extremste Differenzen	Absolut	,407
	Positiv	,407
	Negativ	-,372
Kolmogorov-Smirnov-Z		3,841
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,000

a. Die zu testende Verteilung ist eine Normalverteilung.

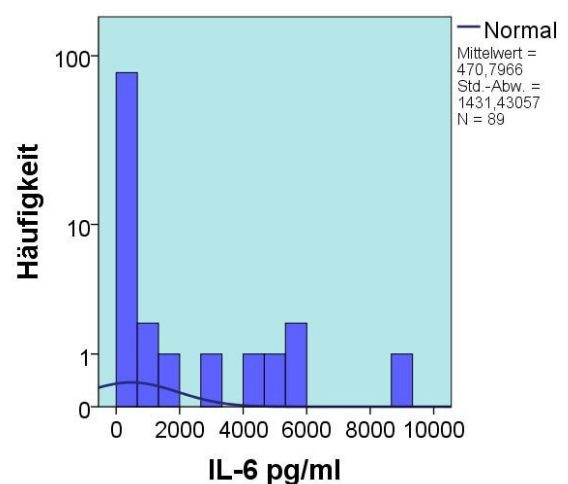


Tabelle 6 Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für die Messwerte der Neugeborenen

Abbildung 11 Histogramm Neugeborene

2.3 Ergebnisse

2.3.1 Erwachsene

Die Einschlusskriterien der Studie wurden von 122 Patienten erfüllt. Von den aufgenommenen Patienten waren 34,4 % (n=42) Frauen, 65,6% (n=80) Männer. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation lag bei 62,67 Jahren.

Etwa die Hälfte 64,8% (n=79) waren chirurgische Patienten. Insgesamt verteilten sich die Patienten wie folgt: n=43 internistisch, n=33 viszeralchirurgisch, n=21 neurochirurgisch, n=11 unfallchirurgisch/orthopädisch, n=8 gefäßchirurgisch, n=3 HNO, n=2 plastisch-chirurgisch, n=1 gynäkologisch.

Die mittlere Liegedauer auf der Intensivstation betrug 14,05 Tage, der mittlere Krankenhausaufenthalt lag bei 27,32 Tagen. Die Mortalität auf der Intensivstation betrug 29,5 % (n=36), siehe auch Tabelle 7.

	Mittelwert	Median	Minimum	Maximum
Alter	62,67 Jahre	65,5 Jahre	15 Jahre	96 Jahre
Liegedauer ICU	14,05 Tage	11 Tage	2 Tage	67 Tage
Krankenhausaufenthalt	27,32 Tage	22 Tage	2 Tage	137 Tage
Geschlecht	34,4% (42) weiblich	65,6% (80) männlich		
Mortalität ICU	70,5% (86) überlebt	29,5% (36) verstorben		

Tabelle 7 Übersicht Kenndaten Patientenkollektiv Erwachsene

Die Grunderkrankungen und ihre Häufigkeiten sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Mit 18% waren Malignome die häufigste Grunderkrankung, gefolgt von Schädel-Hirn-Trauma und Infektionen, hier v.a. Pneumonien und Infektionen des Abdomens.

Grunderkrankung	Fallzahl (absolut)	Häufigkeit (%)
Malignom	22	18,0
Schädel-Hirn-Trauma	14	11,5
Infektion	14	11,5
Vergiftung/Stoffwechselstörung	13	10,7
Magen-/Darmperforation//Ileus	12	9,8
thrombembolisches Ereignis/Infarkt	11	9,0
Trauma	9	7,4
rupturiertes Bauchaortenaneurysma	9	7,4
Intracranielle Blutung/Hirninfarkt	8	6,6
Pankreatitis	4	3,3
neurolog. Erkrankung	3	2,5
Verbrennung	2	1,6
HELLP-Syndrom	1	0,8

Tabelle 8 Grunderkrankungen

Von den 122 Patienten hatten 79 (64,8%) Patienten zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie eine Infektion. Die meisten Patienten (n=43) der Studie litten an einem SIRS, gefolgt von den Patienten mit einem septischen Schock (n=40). Eine schwere Sepsis erlitten lediglich 15 der 122 Patienten.

Tabelle 9 zeigt die Häufigkeiten der SIRS-/Sepsisursachen bei Aufnahme in die Studie, Tabelle 10 auch die im Verlauf, da einige Patienten während des Aufenthalts auf der Intensivstation mehrere verschiedene Sepsisherde bzw. SIRS-Ursachen entwickelten. Die häufigsten SIRS-/Sepsisursachen waren unabhängig vom Zeitpunkt des Auftretens Pneumonie, eine Perforation oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts und ein operativer Eingriff.

SIRS-/Sepsisursachen bei Erstdiagnose	Fallzahl (absolut)	Häufigkeit (%)
Pneumonie	42	34,4
Magen-/Darmperforation//Ileus	22	18,0
Postoperativ	15	12,3
Schädel-Hirn-Trauma	8	6,6
Reanimation	5	4,1
Wund-/Weichteilinfekt	5	4,1
Intracranielle Blutung/Hirnfarkt	4	3,3
Trauma	4	3,3
rupturiertes Bauchaortenaneurysma	3	2,5
thrombembolisches Ereignis/Infarkt	3	2,5
Katheterassoziiert	3	2,5
Peritoneal-/Pleuraabszess	2	1,6
Pankreatitis	2	1,6
neurologische Erkrankung	1	0,8
Cholezystitis	1	0,8
Harnwegsinfekt	1	0,8
Hämolytisch-Urämisches-Syndrom	1	0,8

Tabelle 9 SIRS-/Sepsisursachen bei Erstdiagnose

SIRS-/Sepsisursachen im Verlauf	Fallzahl (absolut)	Häufigkeit (%)
Pneumonie	48	28,1
Magen-/Darmperforation//Ileus	29	17,0
Postoperativ	19	11,1
Katheterassoziiert	10	5,8
Wund-/Weichteilinfekt	10	5,8
Schädel-Hirn-Trauma	9	5,2
Peritoneal-/Pleuraabszess	7	4,1
Cholezystitis	7	4,1
Reanimation	5	2,9
Intracraniale Blutung/Infarkt	4	2,3
rupturiertes Bauchaortenaneurysma	4	2,3
Hämolytisch-Urämisches-Syndrom	4	2,3
Meningitis	3	1,8
Trauma	3	1,8
thrombembolisches Ereignis/Infarkt	3	1,8
Pankreatitis	2	1,2
neurologische Erkrankung	2	1,2
Lungenödem	1	0,6
Endokarditis	1	0,6

Tabelle 10 SIRS-/Sepsisursachen im Verlauf

Der Zusammenhang zwischen Grunderkrankung und Schweregrad der Entzündungsreaktion ist in Tabelle 11 zusammengefasst. Malignome, Schädel-Hirn-Traumata, Traumata und Infarkte waren am häufigsten assoziiert mit einem SIRS. Bei Malignomen traten aber auch schwerere inflammatorische Reaktionen, wie eine Sepsis, eine schwere Sepsis oder ein sept. Schock auf. Im Zusammenhang mit Perforationen oder Obstruktionen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und Stoffwechselstörungen, wie z.B. einem akuten Nierenversagen trat dagegen am häufigsten ein septischer Schock auf.

		Schweregrad				Gesamt
		SIRS	Sepsis	schwere Sepsis	septischer Schock	
Grund- erkrankung	Schädel-Hirn-Trauma	9	5	0	0	14
	Pankreatitis	0	0	2	2	4
	Verbrennung	2	0	0	0	2
	Magen/Darmperforation/Ileus	1	0	1	10	12
	neurol. Erkrankung	0	2	1	0	3
	HELLP-Syndrom	1	0	0	0	1
	Malignom	10	3	4	5	22
	ICB/Infarkt	4	3	1	0	8
	Infektion	1	3	2	8	14
	Bauchaorten-Aneurysma	5	0	1	3	9
	Trauma	4	2	0	3	9
	Thrombembolie/Infarkt	6	4	0	1	11
	Vergiftung/Stoffwechselstör.	0	2	3	8	13
	Gesamt	43	24	15	40	122

Tabelle 11 Zusammenhang von Schweregrad und Grunderkrankungen

Der Zusammenhang zwischen SIRS-/Sepsisursache und Schweregrad der Entzündungsreaktion ist in Tabelle 12 zusammengefasst. Die häufigsten Ursachen für ein SIRS war eine vorangegangene Operation (n=15), gefolgt von einem Schädel-Hirn-Trauma (n=8) und einer überlebten Reanimation (n=5). Die häufigste Ursache für eine Sepsis war eine Pneumonie (n=18), andere Ursachen traten nur vereinzelt auf. In mehr als der Hälfte der Fälle einer schweren Sepsis (n=9/15) war ebenfalls eine Pneumonie die Ursache. Zwei Patienten mit einer Pankreatitis litten ebenfalls an einer schweren Sepsis. Einem septischen Schock lag zumeist eine Perforation oder andauernde Obstruktion des Gastrointestinaltraktes zu Grunde (n=19). Ein septisches Geschehen in der Bauchhöhle der Patienten war für die Hälfte aller septischen Schocks ursächlich (n=20/40). Ein weiteres Drittel (n=15/40) der septischen Schocks wurde von einer Pneumonie hervorgerufen.

		Schweregrad				Gesamt
		SIRS	Sepsis	schwere Sepsis	septischer Schock	
SIRS/ Sepsisursache	Schädel-Hirn-Trauma	8	0	0	0	8
	Pankreatitis	0	0	2	0	2
	Wund/Weichteilinfekt	0	1	1	3	5
	Peritoneal/Pleuraabszess	0	1	0	1	2
	Magen/Darmperforation/Ileus	0	1	2	19	22
	thrombembolisch	3	0	0	0	3
	Hämolytisch-Urämisches-Syndrom	0	0	1	0	1
	Endokarditis	0	1	0	0	1
	neurolog. Erkrankung	1	0	0	0	1
	Pneumonie	0	18	9	15	42
	ICB/Hirn-Infarkt	4	0	0	0	4
	Cholezystitis	0	1	0	0	1
	Bauchaorten-Aneurysma	3	0	0	0	3
	Trauma	4	0	0	0	4
	Reanimation	5	0	0	0	5
	Katheterassoziiert	0	1	0	2	3
	postoperativ	15	0	0	0	15
	Gesamt	43	24	15	40	122

Tabelle 12 Zusammenhang von Schweregrad und SIRS-/Sepsisursache

Ein mikrobiologischer Nachweis einer Infektion war bei 73 Patienten möglich. Es traten vorwiegend bakterielle (n=36) und bakteriell-fungale (n=34) Infektionen auf, lediglich drei Patienten hatten eine isolierte Pilzinfektion. Virusinfektionen konnten nicht nachgewiesen werden. Bei drei Patienten gelang kein Keimnachweis (Diagnosen: Pneumonie, Darmperforation, Pankreatitis), bei drei weiteren konnte kein Probenmaterial entnommen werden.

Von den bakteriellen Infektionen wurde der überwiegende Teil von aeroben Bakterien (n=31) verursacht, es gab eine rein anaerobe Infektion und drei aerobe-anaerobe Mischinfektionen. Auch bei den bakteriell-fungalen Mischinfektionen überwogen die Aerobier (n=32), lediglich drei Patienten waren mit Aerobiern, Anaerobiern und Pilzen gleichzeitig infiziert.

Bezüglich der Grameigenschaften überwog der Anteil an grampositiven Erregern (n=30). Es gab 19 Infektionen mit gramnegativen Bakterien. Bei 21 Patienten konnten sowohl grampositive als auch gramnegative Keime nachgewiesen werden.

Von den 122 Patienten überlebten 70,5% (n=86) Patienten ihren Aufenthalt, 29,5% (n=36) der Patienten verstarben noch auf der Intensivstation. Die Tabelle 13 zeigt die Häufigkeit und die Mortalität aufgeschlüsselt nach Schweregrad der

Entzündungsreaktion. Die geringste Sterblichkeit weisen mit 12,5% Patienten mit einer Sepsis auf, gefolgt von den Patienten mit einem SIRS mit 18,6%. Die höchste Sterblichkeit mit in etwa 50% hatten Patienten, die einen septischen Schock erlitten haben.

			Überleben ICU		Gesamt
			verstorben	überlebt	
Schweregrad	SIRS	n=	8	35	43
		%	18,6%	81,4%	100,0%
	Sepsis	n=	3	21	24
		%	12,5%	87,5%	100,0%
	schwere Sepsis	n=	6	9	15
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	septischer Schock	n=	19	21	40
		%	47,5%	52,5%	100,0%
Gesamt	n=	36	86	122	
	%	29,5%	70,5%	100,0%	

Tabelle 13 Zusammenhang von Schweregrad und Mortalität

Diagnostische Bedeutung der SIRS-Kriterien

Es konnte keine Korrelation zwischen der Anzahl oder Kombination an positiven SIRS-Kriterien und der Schwere der Entzündungsreaktion nachgewiesen werden. Allerdings wurden zwei oder drei der vier SIRS-Kriterien deutlich (etwa vierfach) häufiger erfüllt als alle vier Kriterien auf einmal, siehe Tabelle 14. Besonders häufig handelt es sich dabei um die Kriterien der entgleisten Atmung, des pathologischen Leukozytenwerts und der Tachykardie, siehe Tabelle 15.

		Anzahl positiver SIRS-Kriterien			Gesamt
		2	3	4	
Schweregrad	SIRS	21	21	1	43
	Sepsis	14	7	3	24
	schwere Sepsis	7	5	3	15
	septischer Schock	17	17	6	40
Gesamt		59	50	13	122

Tabelle 14 Zusammenhang von Schweregrad und Anzahl positiver SIRS-Kriterien

		Schweregrad				Gesamt
		SIRS	Sepsis	schwere Sepsis	septischer Schock	
erfüllte SIRS-Kriterien	Hypo/Hyperthermie&Tachykardie	1	1	0	2	4
	Hypo/Hyperthermie&Tachykardie&Atmung	2	2	1	2	7
	Hypo/Hyperthermie&Tachykardie&Atmung &Leukozyten	1	3	3	6	13
	Hypo/Hyperthermie&Tachykardie&Leukozyten	4	0	1	0	5
	Hypo/Hyperthermie&Atmung	3	4	0	0	7
	Hypo/Hyperthermie&Atmung&Leukozyten	2	2	1	4	9
	Hypo/Hyperthermie&Leukozyten	2	0	0	0	2
	Tachykardie&Atmung	4	3	2	5	14
	Tachykardie&Atmung&Leukozyten	13	3	2	11	29
	Tachykardie&Leukozyten	4	2	0	4	10
	Atmung&Leukozyten	7	4	5	6	22
Gesamt		43	24	15	40	122

Tabelle 15 Zusammenhang von Schweregrad und positiven SIRS-Kriterien

Die Anzahl oder die Art der erfüllten SIRS-Kriterien korrelierte nicht mit der Höhe der CRP-, PCT- oder Cholesterinspiegel. Lediglich Interleukin-6-Werte zeigten bei Aufnahme einen Zusammenhang mit der Zahl der SIRS-Kriterien. Die Patienten die alle vier Kriterien erfüllten, wiesen signifikant höhere IL-6-Spiegel (Median 1 162,0 pg/ml) auf, als die der Patienten, die zwei SIRS-Kriterien erfüllten (Median 276,3 pg/ml) ($p=0,011$), siehe Tabelle 16 und Abbildung 12.

	Anzahl erfüllter SIRS-Kriterien (Median (25./75. Perzentil))		
	2	3	4
PCT in ng/ml	1,19 (0,19/9,86)	0,622 (0,17/3,56)	2,33 (0,39/9,57)
	n=58	n=50	n=13
IL-6 in pg/ml*	276,30 (67,90/904,65)	390,18 (86,81/2 471,75)	1 162,00 (256,25/21 563,00)
	n=57	n=50	n=13
CRP in mg/l	72,30 (21,10/187,50)	77,96 (22,00/199,55)	119,98 (66,95/182,57)
	n=55	n=46	n=12
Cholesterin in mg/ml	106,2 (71,0/143,1)	92,2 (60,4/132,9)	83,2 (53,7/120,4)
	n=57	n=49	n=13

Tabelle 16 Höhe der Marker in Abhängigkeit der erfüllten SIRS-Kriterien

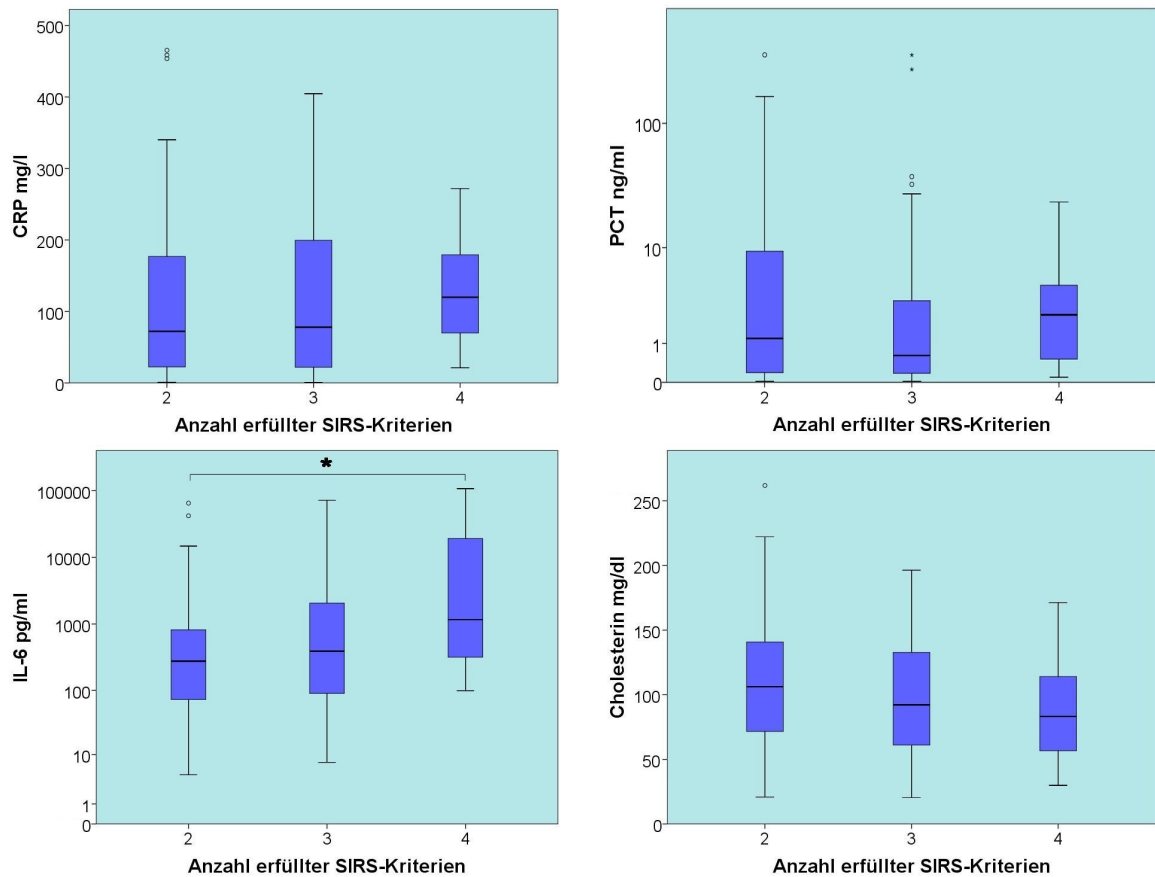


Abbildung 12 Höhe der Marker vs. Anzahl erfüllter SIRS-Kriterien

Zusammenhang der biochemischen Marker und der Art und Eigenschaft der Infektionserreger

Bei keinem untersuchten Marker ließ sich ein signifikanter Unterschied zwischen den unterschiedlichen Arten von Infektionserregern nachweisen. Auch zeigte sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der untersuchten Marker und dem Gramfärbungsverhalten oder der Sauerstoffabhängigkeit.

Diagnostischer Wert der biochemischen Marker

1. C-Reaktive Protein (CRP)-Spiegel

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den CRP-Werten von Patienten, die den Intensivaufenthalt überlebt haben und denen die verstorben sind, festgestellt werden.

Die Patienten mit einer Infektion wiesen höchst signifikant (***) höhere CRP-Werte auf als die Patienten ohne Infektion. Der mediane CRP-Wert der Patienten mit einer Infektion lag mit 111,59 mg/l etwa beim 3,5fachen des medianen Werts der Patienten ohne Infektion, 32,40 mg/l, siehe auch Abbildung 13.

CRP (mg/l)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=39)	32,40	7,40	98,44
Infektion (n=74)	111,59	51,83	206,12

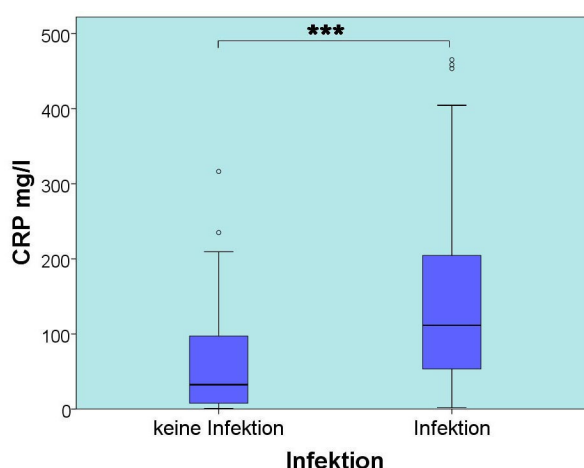


Abbildung 13 Boxplots CRP-Werte vs. Infektionsstatus

In der ROC-Analyse (Tabelle 17) zeigte sich eine höchst signifikante AUC von 0,712. Der arithmetisch optimale Schwellenwert (gleichzeitig größtmögliche Sensitivität und Spezifität) für eine Infektion ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ein CRP-Wert von 68,31 mg/l.

CRP in mg/l	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
68,31*	71%	62%	78%	54%	0,712***
1,67	100%	8%	67%	100%	
319,05	13%	100%	100%	38%	

Tabelle 17 ROC-Analyse CRP-Wert - Infektionsstatus (n=113)

Um zu prüfen, ob der CRP-Wert mit dem Schweregrad der Entzündungsreaktion korreliert und daher zur Beurteilung von Patienten verwendet werden kann, wurde dessen Höhe und Verteilung für die einzelnen Schweregrade berechnet. Nur zwischen SIRS und schwerer Sepsis bzw. septischem Schock, signifikant bzw. höchst signifikant, nahm der mediane CRP-Wert mit Schweregrad der inflammatorischen Reaktion von 32,4 mg/l beim SIRS, über 84,53 mg/l bei der Sepsis und 91,85 mg/l bei der schweren Sepsis auf 141,6 mg/l beim septischen Schock zu, siehe auch Abbildung 14.

CRP (mg/l)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
SIRS (n=39)	32,40	7,40	98,44
Sepsis (n=23)	84,53	19,88	181,68
Schwere Sepsis (n=14)	91,85	65,18	200,43
Sept. Schock (n=37)	141,60	60,50	268,64

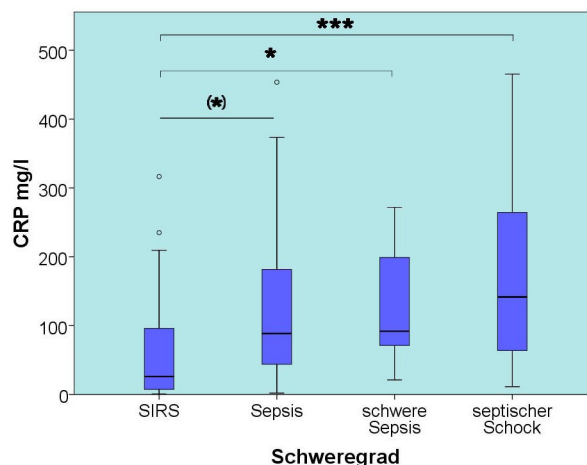


Abbildung 14 Boxplots CRP-Werte vs. Schweregrad

Im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft der gemessenen CRP-Werte über den Schweregrad der Entzündungsreaktion wurden nachfolgende ROC-Analysen angefertigt (Tabelle 18). Höchst und einzig signifikant war hier die AUC der Analyse SIRS gegen „nicht-SIRS“, also inflammatorischen Reaktionen mit einer Infektion (Sepsis, schwere Sepsis, sept. Schock) zusammengefasst. Schwellenwert zur Differenzierung hier ist ein CRP-Wert von 36,92 mg/l.

CRP in mg/l	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
SIRS – Sepsis					
68,31*	64%	62%	50%	75%	0,629 ^{ns}
1,67	100%	8%	39%	100%	
344,90	9%	100%	100%	65%	
Sepsis – schwere Sepsis					
20,49*	100%	27%	42%	100%	0,606 ^{ns}
454,60	0%	100%	-	65%	
Schwere Sepsis – septischer Schock					
272,45*	26%	100%	100%	72%	0,562 ^{ns}
10,30	100%	0%	34%	-	
SIRS – nicht-SIRS					
36,92*	53%	81%	59%	77%	0,713***
319,05	100%	12%	37%	100%	
1,67	8%	100%	100%	68%	

Tabelle 18 ROC-Analysen CRP-Wert - Schweregrad der infl. Reaktion

(n=62/37/51 und n=113)

Die Abbildung 15 zeigt die medianen, minimalen und maximalen CRP-Werte aller Patienten in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Es sind nur Grunderkrankungen aufgelistet, an denen drei oder mehr Patienten der vorliegenden Studie erkrankt waren.

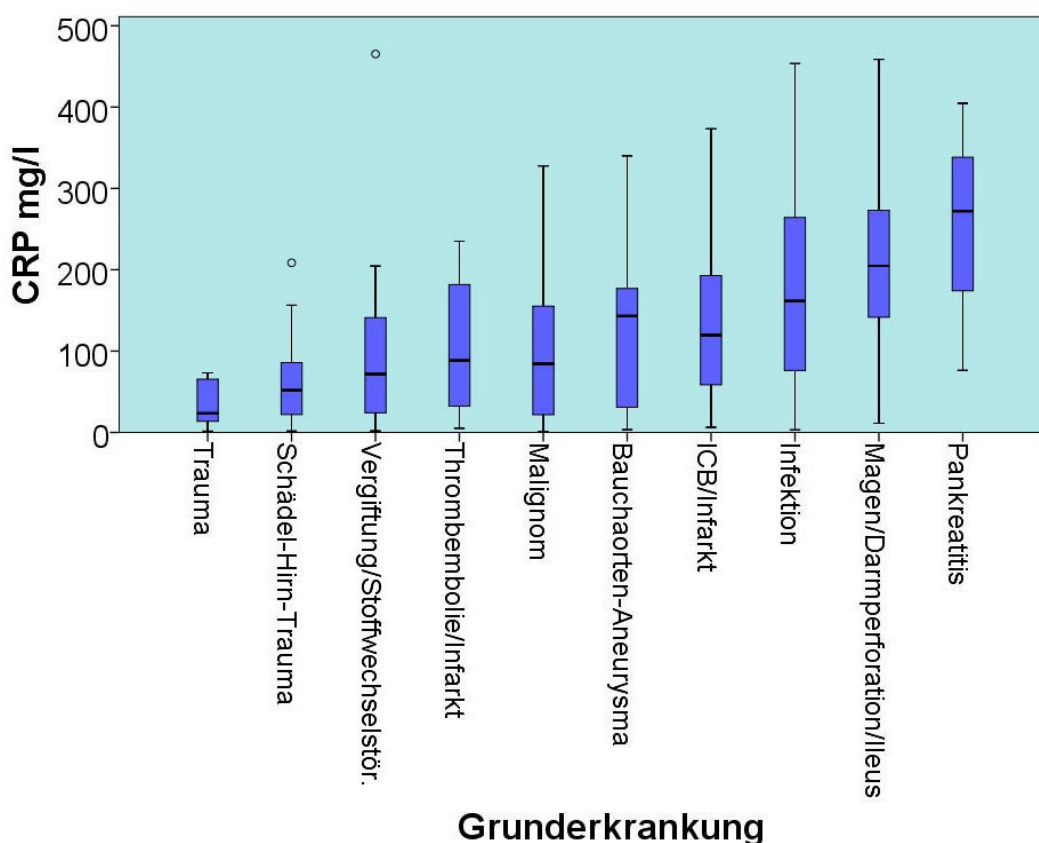


Abbildung 15 CRP-Werte nach Grunderkrankung der Patienten

Die Abbildung 16 zeigt die medianen, minimalen und maximalen CRP-Werte aller Patienten mit der gleichen SIRS-/Sepsisursache.

Patienten mit traumatischen SIRS-Ursachen wiesen im Mittel die niedrigsten CRP-Werte auf und Patienten mit einer Sepsisursache im Mittel die höchsten. Allerdings ist kein Unterschied zwischen infektiösen und nicht infektiösen Ursachen oder ein sonstiger Zusammenhang erkennbar.

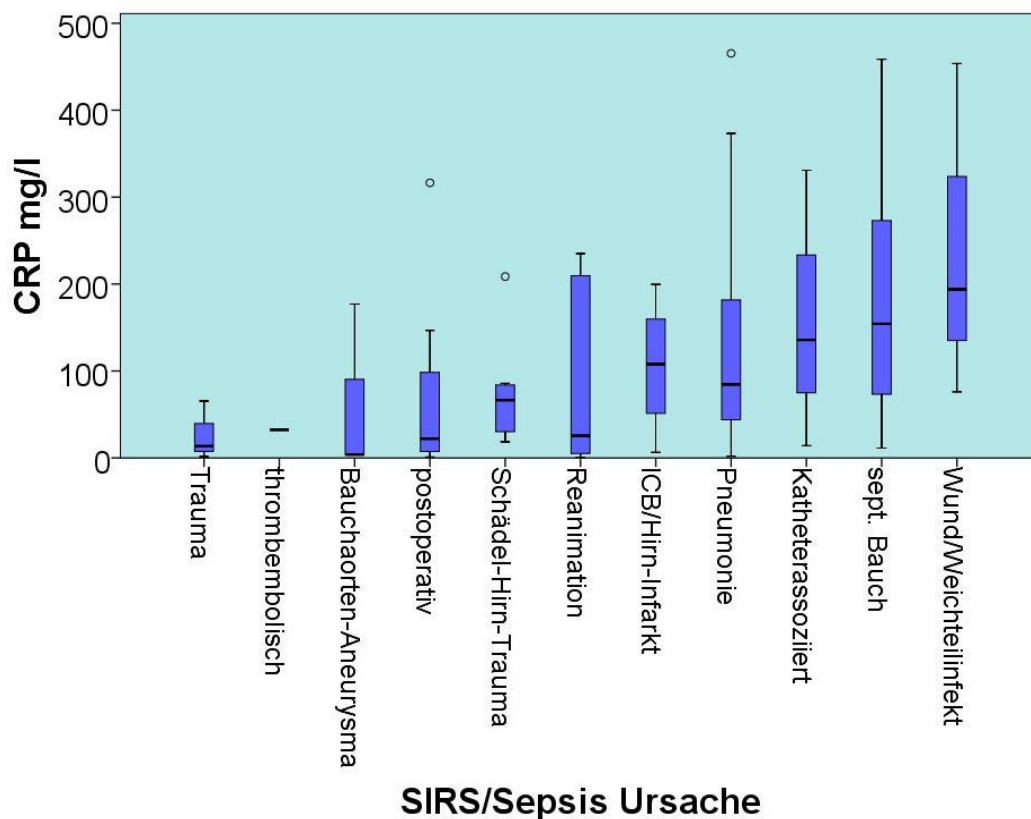


Abbildung 16 CRP-Werte nach SIRS-/Sepsisursachen

2. Procalcitonin (PCT)-Spiegel

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den PCT-Werten von Patienten, die den Intensivaufenthalt überlebt haben und denen die verstorben sind, festgestellt werden.

Die Patienten mit einer Infektion wiesen höchst signifikant (***) höhere PCT-Werte auf als die Patienten ohne Infektion. Der mediane PCT-Wert der Patienten mit einer Infektion lag mit 2,53 ng/ml etwa beim 16fachen des medianen Wertes der Patienten ohne Infektion, 0,16 ng/ml, siehe auch Abbildung 16.

PCT (ng/ml)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=43)	0,16	0,06	0,80
Infektion (n=78)	2,53	0,50	14,51

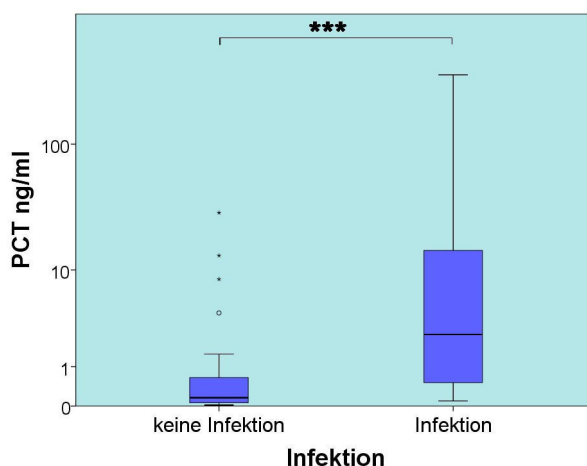


Abbildung 17 Boxplots PCT-Werte vs. Infektionsstatus

In der ROC-Analyse (Tabelle 19) zeigte sich eine höchst signifikante AUC von 0,847. Der arithmetisch optimale Schwellenwert (gleichzeitig größtmögliche Sensitivität und Spezifität) für eine Infektion ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ein PCT-Wert von 1,09 ng/ml.

PCT in ng/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
1,09*	65%	89%	92%	58%	0,847***
0,094	100%	43%	76%	100%	
31,095	12%	100%	100%	38%	

Tabelle 19 ROC-Analyse PCT-Wert - Infektionsstatus. (n=121)

Um zu prüfen, ob der Procalcitonin-Wert mit dem Schweregrad der Entzündungsreaktion korreliert und daher zur Beurteilung von Patienten verwendet werden kann, wurde dessen Höhe und Verteilung für die einzelnen Schweregrade berechnet. Zwischen SIRS und Sepsis bzw. schwerer Sepsis und septischem Schock, hoch signifikant bzw. signifikant, nahm der mediane PCT-Wert mit Schweregrad der inflammatorischen Reaktion von 0,16 ng/ml beim SIRS, über 0,53 ng/ml bei der Sepsis und 2,04 ng/ml bei der schweren Sepsis auf 12,01 ng/ml beim septischen Schock zu. Die PCT-Werte der Patienten mit einer Sepsis sind allerdings nicht signifikant von denen der Patienten mit einer schweren Sepsis differenzierbar, zwischen drei oder mehr Schweregraden unterschieden sich die PCT-Werte aber höchst signifikant.

PCT (ng/ml)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
SIRS (n=43)	0,16	0,06	0,80
Sepsis (n=24)	0,53	0,20	3,26
Schwere Sepsis (n=15)	2,04	0,90	4,40
Sept. Schock (n=40)	12,01	2,21	27,82

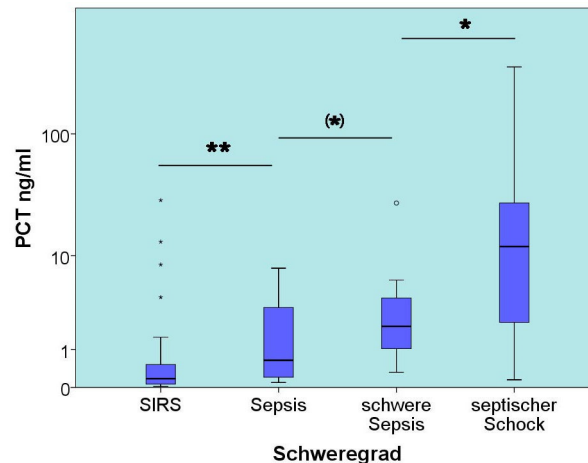


Abbildung 18 Boxplots PCT-Werte vs. Schweregrad

Zwischen drei oder mehr Stufen sind die Unterschiede höchst signifikant (***).
Der Übersicht halber wurde dies in der Graphik nicht eingezeichnet.

Im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft der gemessenen PCT-Werte über den Schweregrad der Entzündungsreaktion wurden nachfolgende ROC-Analysen angefertigt (Tabelle 20). Höchst signifikant war hier nur die AUC der Analyse SIRS gegen „nicht-SIRS“ mit 0,831. Ein möglicher Schwellenwert zur Differenzierung ist hier ein PCT-Wert von 0,28 ng/ml. Aber auch die AUC zwischen SIRS und Sepsis bzw. Sepsis und schwerer Sepsis waren hoch signifikant bzw. signifikant. Möglicher Schwellenwert zwischen SIRS und Sepsis ist ein PCT-Wert von 0,09 ng/ml, mit einem negativen prädiktiven Wert von 100%. Zwischen Sepsis und schwerer Sepsis ist es ein PCT-Wert von 0,79 ng/ml. Nicht signifikant war die AUC der ROC-Analyse „schwere Sepsis – sept. Schock“.

PCT in ng/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
SIRS – Sepsis					
0,094*	100%	43%	51%	100%	0,729**
30,16	0%	100%	-	63%	
Sepsis – schwere Sepsis					
0,789*	92%	64%	58%	94%	0,758*
0,485	100%	55%	55%	100%	
17,735	8%	100%	100%	67%	
Schwere Sepsis – septischer Schock					
6,155*	63%	92%	80%	83%	0,664 ^{ns}
0,0	100%	0%	34%	-	
27,715	29%	100%	100%	73%	
SIRS – nicht-SIRS					
0,279*	66%	86%	71%	83%	0,831***
31,095	100%	11%	37%	100%	
0,094	42%	100%	100%	77%	

Tabelle 20 ROC-Analysen PCT-Wert - Schweregrad der infl. Reaktion

(n=67/39/55 und n=121)

Die Abbildung 19 zeigt die medianen, minimalen und maximalen PCT-Werte aller Patienten in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Es sind nur Grunderkrankungen aufgelistet, an denen drei oder mehr Patienten der vorliegenden Studie erkrankt waren. Auffällig sind die Werte der Patienten mit einer Perforation oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts (medianer PCT-Wert 11,42 ng/ml), einer Infektion (5,5 ng/ml) und einer Stoffwechselstörung (z.B. ANV, 2,5 ng/ml). Patienten mit Grunderkrankung ohne Infektiöse Komponente wiesen im Mittel einen PCT-Wert < 1 ng/ml auf.

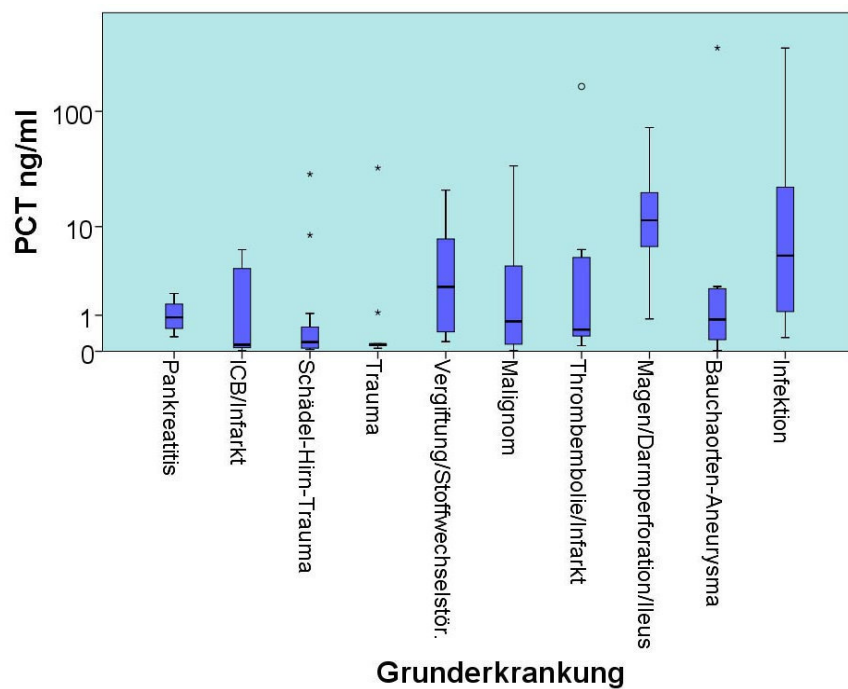


Abbildung 19 PCT-Werte nach Grunderkrankung der Patienten

Die Abbildung 20 zeigt die medianen, minimalen und maximalen PCT-Werte aller Patienten mit der gleichen SIRS-/Sepsisursache. Die PCT-Spiegel von Patienten mit infektiösen Sepsisursachen waren signifikant höher als die von Patienten mit nicht infektiösen SIRS-Ursachen. Die Patienten mit einem SIRS hatten einen medianen PCT-Spiegel unter 0,5 ng/ml. Die höchsten Werte hatten Patienten katheter-assoziierten septischen Komplikationen (Median 25,16 ng/ml).

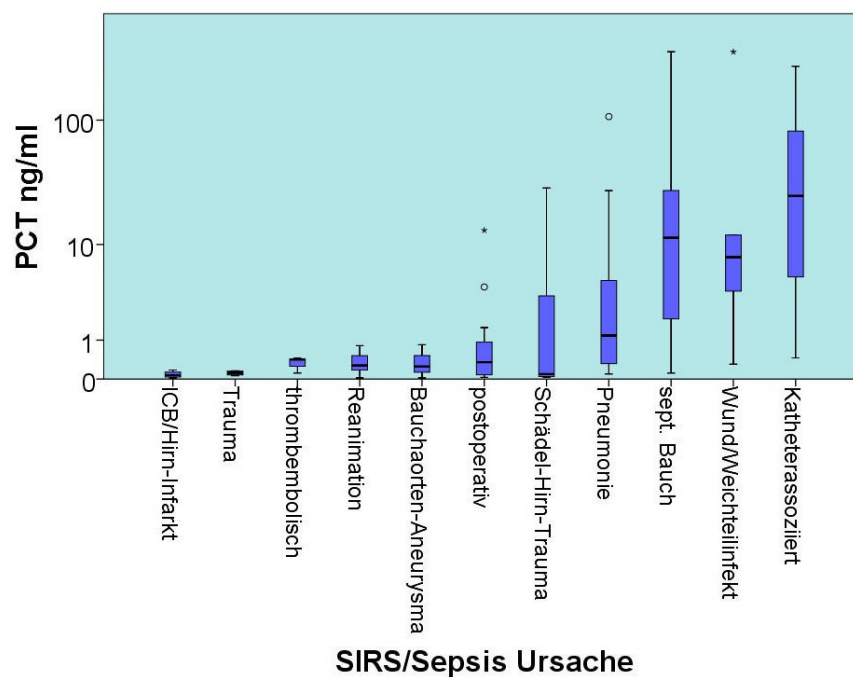


Abbildung 20 PCT-Werte nach SIRS-/Sepsisursachen

3. Interleukin-6 (IL-6)-Spiegel

Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den IL-6-Werten von Patienten, die den Intensivaufenthalt überlebt haben und denen die verstorben sind, festgestellt werden.

Allerdings wiesen Patienten mit einer Infektion höchst signifikant (***) höhere IL-6-Werte auf als die Patienten ohne Infektion. Der mediane IL-6-Wert der Patienten mit einer Infektion lag mit 658,35 pg/ml etwa fünfmal höher als der mediane Wert der Patienten ohne Infektion, 131,9 pg/ml (Abbildung 21).

IL-6 (pg/ml)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=42)	131,90	46,24	461,48
Infektion (n=78)	658,35	169,15	4 259,00

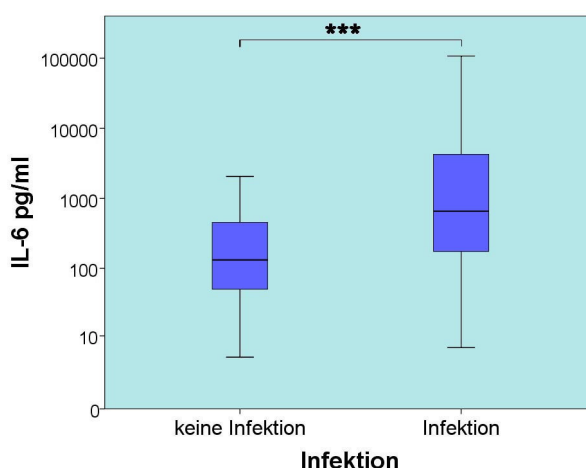


Abbildung 21 Boxplots IL-6-Werte vs. Infektionsstatus

In der ROC-Analyse (Tabelle 21) der Werte zeigte sich eine höchst signifikante AUC von 0,768. Der arithmetisch optimale Schwellenwert (gleichzeitig größtmögliche Sensitivität und Spezifität) für eine Infektion ist nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie ein IL-6-Wert von 150,65 pg/ml.

IL-6 in pg/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
150,65*	78%	68%	82%	63%	0,768***
5,47	100%	3%	66%	100%	
1 466,50	38%	100%	100%	47%	

Tabelle 21 ROC-Analyse IL-6-Wert - Infektionsstatus (n=120)

Um zu prüfen, ob der Interleukin-6-Wert mit dem Schweregrad der Entzündungsreaktion korreliert und daher zur Beurteilung von Patienten verwendet werden kann, wurde dessen Höhe und Verteilung für die einzelnen Schweregrade

berechnet. Die IL-6-Werte der Patienten mit einem septischen Schock unterschieden sich hoch bzw. höchst signifikant von den übrigen Schweregraden (Abbildung 22). Die IL-6-Werte der Patienten mit einer schweren Sepsis unterschieden sich signifikant von denen der Patienten mit einem SIRS. Mit einem medianen IL-6-Wert von 4 140 pg/ml hoben sich die Messwerte für IL-6 der Patienten mit einem septischen Schock deutlich von den Messwerten der Patienten mit weniger schweren inflammatorischen Reaktionen ab.

IL-6 (pg/ml)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
SIRS (n=42)	131,90	46,23	461,48
Sepsis (n=24)	199,00	92,44	504,63
Schwere Sepsis (n=15)	392,60	113,00	993,00
Sept. Schock (n=39)	4 140,00	765,10	19 152,00

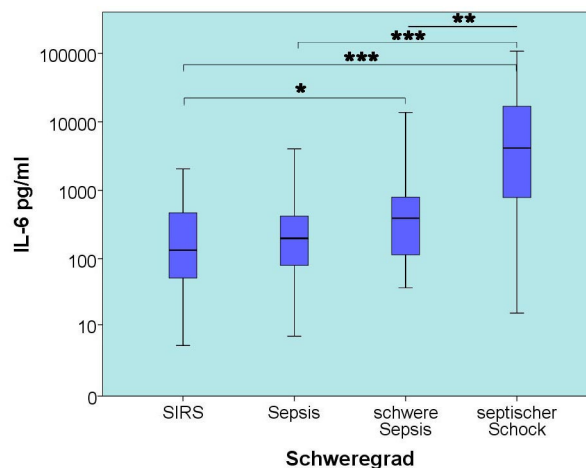


Abbildung 22 Boxplots IL-6-Werte vs. Schweregrad

Im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft der gemessenen IL-6-Werte über den Schweregrad der Entzündungsreaktion wurden nachfolgende ROC-Analysen angefertigt (Tabelle 22). Hoch signifikant war hier die AUC der Analysen „schwere Sepsis gegen sept. Schock“ mit 0,781 und höchst signifikant „SIRS gegen nicht-SIRS“ mit 0,752. Als Schwellenwert zur Differenzierung schwere Sepsis/sept. Schock ergab sich ein IL-6-Wert von 1 169,50 pg/ml, zur Differenzierung SIRS/nicht-SIRS 150,65 pg/ml.

IL-6 in pg/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
SIRS – Sepsis					
150,65*	64%	68%	54%	76%	0,602 ^{ns}
5,47	100%	3%	38%	100%	
1 650,00	9%	100%	100%	65%	
Sepsis – schwere Sepsis					
389,05*	58%	77%	58%	77%	0,667 ^{ns}
35,68	100%	9%	37%	100%	
8 864,00	8%	100%	100%	67%	
Schwere Sepsis – septischer Schock					
1 169,50*	74%	92%	83%	87%	0,781**
14,25	100%	0%	34%	-	
14 165,00	29%	100%	100%	73%	
SIRS – nicht-SIRS					
150,65*	66%	77%	60%	81%	0,752***
2137,50	100%	34%	44%	100%	
5.47	3%	100%	100%	66%	

Tabelle 22 ROC-Analysen IL-6-Wert - Schweregrad der infl. Reaktion

(n=66/39/54 und n=120)

Die Abbildung 23 zeigt die medianen, minimalen und maximalen IL-6-Werte aller Patienten in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Es sind nur Grunderkrankungen aufgelistet, an denen drei oder mehr Patienten der vorliegenden Studie erkrankt waren. Ein klares Muster ist nicht erkennbar. Auffällig ist der hohe mediane IL-6-Wert von Patienten mit einer Perforation oder Obstruktion des Gastrointestinaltraktes (4010 pg/ml).

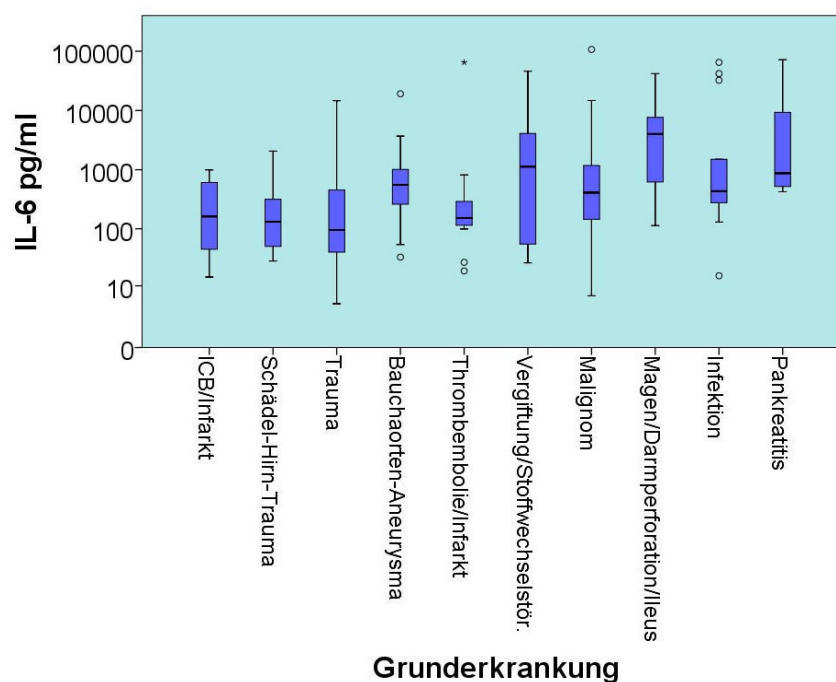


Abbildung 23 IL-6-Werte nach Grunderkrankung der Patienten

Die Abbildung 24 zeigt die medianen, minimalen und maximalen IL-6-Werte aller Patienten mit der gleichen SIRS-/Sepsisursache. Auch hier fällt der hohe mediane IL-6-Wert von Patienten mit einer Perforation oder Obstruktion des Gastrointestinaltraktes auf (2213 pg/ml). Zusätzlich ist zu erkennen, dass Patienten mit einer infektiösen Sepsisursache und Patienten direkt nach einer Operation deutlich höhere, mind. 4fach erhöhte, IL-6-Werte aufwiesen als Patienten mit einem SIRS.

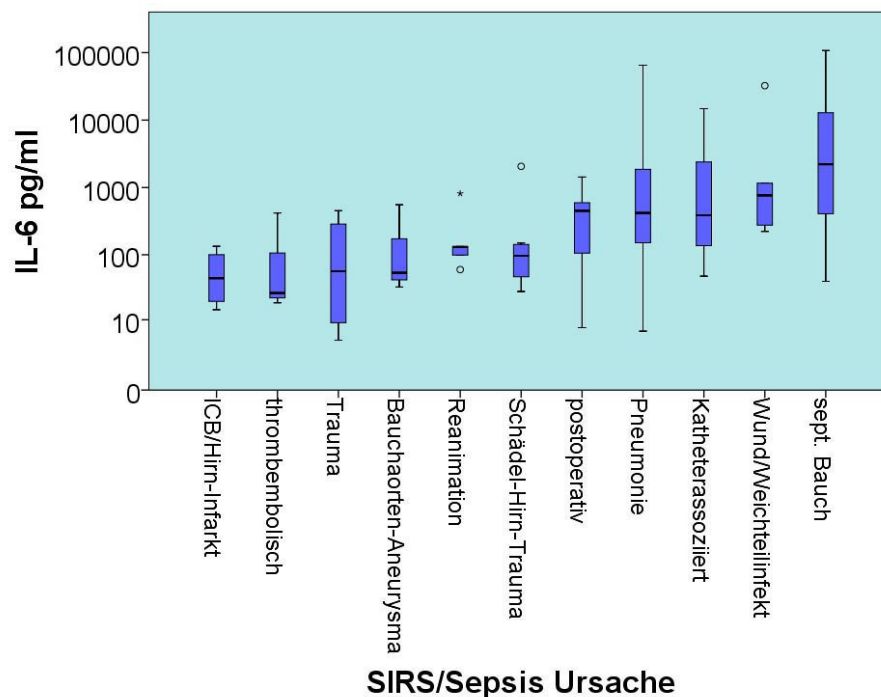


Abbildung 24 IL-6-Werte nach SIRS-/Sepsisursachen

4. Cholesterinspiegel

Patienten, die den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebten, hatten hoch signifikant (**) höhere Cholesterinspiegel als die Patienten, die verstarben. Der mediane Cholesterinspiegel der Patienten, die nicht überlebten, lag bei 74,0 mg/dl. Patienten, die überlebten, wiesen einen medianen Cholesterinspiegel von 105,6 mg/dl auf ($p=0,006$), siehe auch Abbildung 25.

Cholesterin (mg/dl)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
ICU überlebt (n=84)	105,6	71,7	143,4
Auf ICU verstorben (n=35)	74,0	41,7	117,3

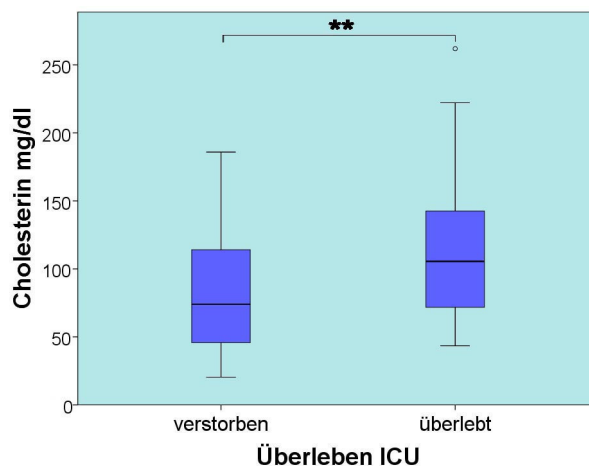


Abbildung 25 Boxplots Cholesterinwerte vs. ICU-Mortalität

Patienten mit Infektion

Des Weiteren wurde das Patientenkollektiv in die Gruppen „Infektion“ und „keine Infektion“ unterteilt. Bei Patienten, die keine Infektion hatten, also Patienten mit einem SIRS, gab es keinen signifikanten Unterschied der Cholesterinspiegel zwischen den Patienten, die überlebt haben und den Patienten die verstorben sind ($p=0,871$).

Bei den Patienten mit einer Infektion konnte ein signifikanter (*) Unterschied zwischen den Cholesterinwerten der Überlebenden und der Verstorbenen nachgewiesen werden, siehe auch Abbildung 26. Im Folgenden sind nur die Ergebnisse der Patienten mit einer Infektion dargestellt.

Die Cholesterinwerte der Patienten mit Infektion lagen, im Vergleich zu den Cholesterinwerten des Gesamtkollektivs, um etwa 10mg/dl niedriger. Der mediane Cholesterinspiegel der Patienten mit Infektionen, die nicht überlebten, lag bei 68,7 mg/dl. Patienten mit Infektionen, die überlebten, wiesen einen medianen Cholesterinspiegel von 94,5 mg/dl auf, siehe auch Abbildung 26.

Cholesterin (mg/dl)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
ICU überlebt (n=50)	94,5	70,2	128,0
Auf ICU verstorben (n=27)	68,7	34,9	92,0

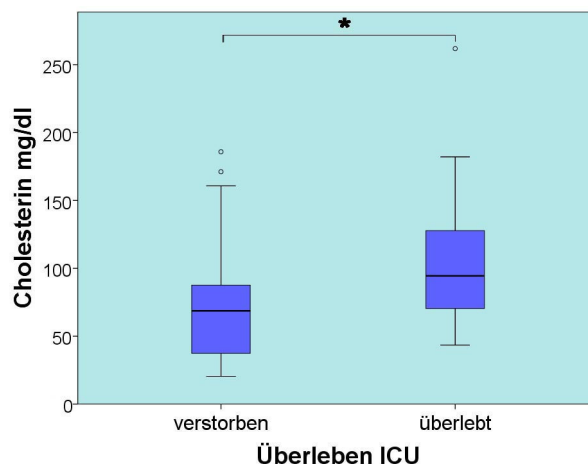


Abbildung 26 Boxplots Cholesterinwerte vs. ICU-Mortalität von Patienten mit Infektion

Für die ICU-Mortalität wurden ROC-Analysen der Cholesterinwerte durchgeführt, um Schwellenwerte zur Prognoseeinschätzung der Patienten bestimmen zu können (Tabelle 23). Sowohl die AUC des Gesamtkollektivs als auch die AUC der Messwerte von Patienten mit Infektionen waren mit 0,656 bzw. 0,7 hoch signifikant (siehe auch Abbildung 27). Bezogen auf das Gesamtkollektiv beträgt der arithmetisch optimale Schwellenwert (gleichzeitig größtmögliche Sensitivität und Spezifität) zur Differenzierung von Überlebenden von nicht Überlebenden ein Cholesterinwert von 42,6 mg/dl. Bei Patienten mit einem Infekt beträgt dieser Cholesterinwert 74,5 mg/dl.

ICU-Mortalität					
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
Alle Patienten (n=119)					
Cholesterin in mg/dl					
42,6*	26%	100%	100%	76%	0,656**
190,3	100%	6%	31%	100%	
Nur Patienten mit Infektion (n=77)					
Cholesterin in mg/dl					
74,5*	67%	68%	52%	80%	0,700**
223,9	100%	2%	35%	100%	
42,6	33%	100%	100%	74%	

Tabelle 23 ROC-Analysen Cholesterinwert - ICU-Mortalität

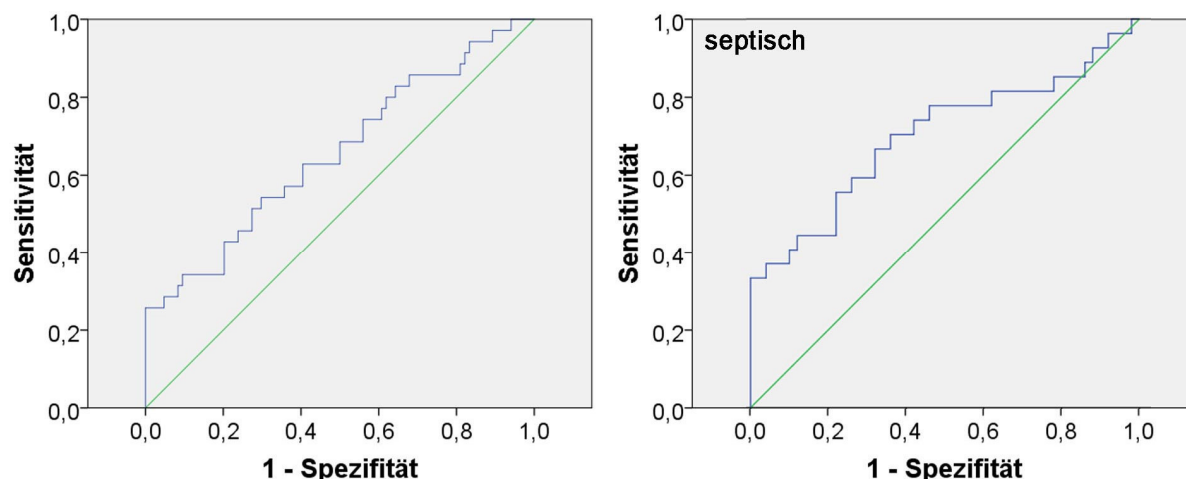


Abbildung 27 ROC-Kurven Cholesterinwerte - ICU-Mortalität

Links: Alle Patienten (n=119), rechts: Patienten mit Infektion (n=77)

Cholesterinwerte kurz vor und am Todestag der Patienten

Von 10 Patienten lagen Cholesterinmessungen an ihrem Todestag vor. Der mediane Cholesterinspiegel dieser Patienten lag bei 45,6 mg/dl (25. Perzentil: 35,7 mg/dl, 75. Perzentil: 65,6 mg/dl).

Ferner gab es lediglich zwei Patienten, die mit einem Cholesterinspiegel von unter 40 mg/dl die folgenden 28 Tage überlebten. Weitere 10 Patienten, deren Cholesterinspiegel ebenfalls derart weit gefallen waren, starben innerhalb der nächsten 14 Tage. Mit einem Cholesterinspiegel von unter 50 mg/dl, teilweise auch über mehrere Tage, überlebten dagegen 13 Patienten weitere 28 Tage.

Die Patienten mit einer Infektion wiesen höchst signifikant (***) niedrigere Cholesterinwerte auf als die Patienten ohne Infektion. Der mediane Cholesterinwert der Patienten mit einer Infektion lag mit 81,2 mg/dl etwa 40 mg/dl unter dem medianen Wert der Patienten ohne Infektion, 122,1 mg/dl, siehe auch Abbildung 28.

Cholesterin (mg/dl)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=42)	122,1	90,1	149,1
Infektion (n=77)	81,2	57,5	121,8

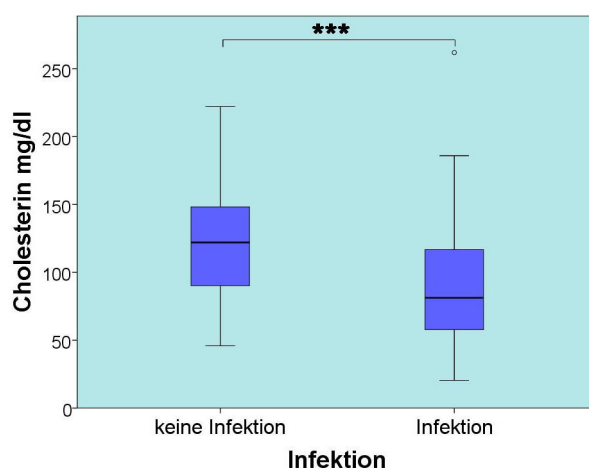


Abbildung 28 Boxplots Cholesterinwerte vs. Infektionsstatus

Auch die ROC-Analyse (Tabelle 24) der Werte ergab eine höchst signifikante AUC mit 0,695. Der arithmetisch optimale Schwellenwert (gleichzeitig größtmögliche Sensitivität und Spezifität) ist demnach ein Cholesterinwert von 105,5 mg/dl.

Cholesterin in mg/dl	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
105,5*	69%	71%	81%	55%	0,695***
262,9	100%	0%	65%	100%	
44,7	13%	100%	100%	38%	

Tabelle 24 ROC-Analyse Cholesterinwert - Infektionsstatus

Um zu prüfen, ob der Cholesterinwert mit dem Schweregrad der Entzündungsreaktion korreliert und daher zur Beurteilung von Patienten verwendet werden kann, wurde dessen Höhe und Verteilung für die einzelnen Schweregrade berechnet. Zwischen den Cholesterinwerten der Patienten mit einem SIRS und denen der Patienten mit einer Sepsis bestand kein signifikanter Unterschied. Im Vergleich zu den Cholesterinwerten der Patienten mit einem SIRS bzw. einer Sepsis wiesen Patienten mit einer schweren Sepsis tendenziell niedrigere Cholesterinwerte auf, was sich statistisch nicht belegen lässt. Zwischen den Cholesterinwerten der Patienten mit SIRS oder Sepsis und denen der Patienten mit einem septischen Schock ließen sich höchst signifikante Unterschiede nachweisen. Der mediane Cholesterinwert der Patienten mit einem septischen Schock lag mit 69,2 mg/dl ca. halb so hoch wie die medianen Cholesterinwerte der Patienten mit einem SIRS (122,1 mg/dl) bzw. einer Sepsis (120,4 mg/dl) (siehe auch Abbildung 29).

Cholesterin (mg/dl)	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
SIRS (n=42)	122,1	90,1	149,1
Sepsis (n=24)	120,4	97,1	160,1
Schwere Sepsis (n=15)	81,2	67,5	116,8
Sept. Schock (n=38)	69,2	49,3	83,13

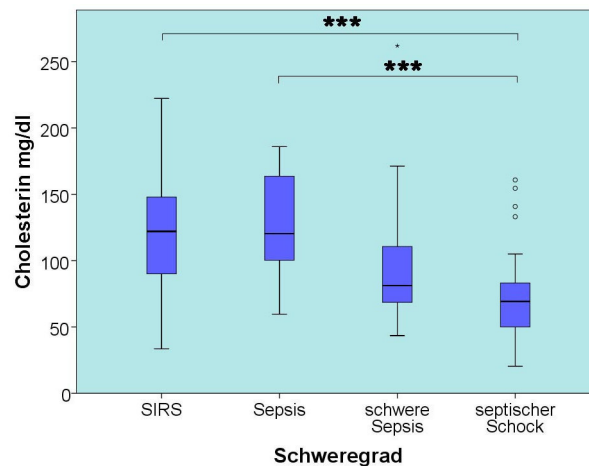


Abbildung 29 Boxplots Cholesterinwerte vs. Schweregrad

Im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft der gemessenen Cholesterinwerte über den Schweregrad der Entzündungsreaktion wurden nachfolgende ROC-Analysen angefertigt (Tabelle 25). Die Analyse „SIRS – Sepsis“ ergab keine signifikante AUC. Ein möglicher Schwellenwert ist hier ein Cholesterinwert von 107,7 mg/dl, ähnlich bzw. gleich den Schwellenwerten der ROC-Analysen für den Infektionsstatus. Die Analysen „Sepsis – schwere Sepsis“ und „schwere Sepsis – sept. Schock“ ergaben signifikante AUC mit 0,719 bzw. 0,672. Die entsprechenden Schwellenwerte hier sind 94,5 mg/dl bzw. 54,0 mg/dl. Einen hoch signifikanten Unterschied ergab einzig wieder die Analyse „SIRS – nicht SIRS“ mit einer AUC von 0,695 und einem Schwellenwert von 105,5 mg/dl.

Cholesterin in mg/dl	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
SIRS – Sepsis					
107,7*	46%	64%	47%	69%	0,495 ^{ns}
190,3	100%	10%	40%	100%	
39,7	42%	100%	100%	75%	
Sepsis – schwere Sepsis					
94,5*	67%	83%	87%	61%	0,719 [*]
262,9	100%	10%	64%	100%	
32,5	0%	100%	-	38%	
Schwere Sepsis –sept. Schock					
54,0*	37%	93%	77%	70%	0,672 [*]
166,0	100%	13%	42%	100%	
42,6	21%	100%	100%	66%	
SIRS – nicht-SIRS					
105,5*	71%	69%	55%	82%	0,695 ^{**}
44,7	100%	13%	38%	100%	
292,9	0%	100%	-	6*6%	

Tabelle 25 ROC-Analysen Cholesterinwert - Schweregrad der infl. Reaktion

(n=66/39/54 und n=122)

Die Abbildung 30 zeigt die medianen, minimalen und maximalen Cholesterinwerte aller Patienten in Abhängigkeit von der Grunderkrankung. Es sind nur Grunderkrankungen aufgelistet, an denen drei oder mehr Patienten der vorliegenden Studie erkrankt waren. Besonders niedrig und mit nur einer geringen Spannweite fielen hier die Cholesterinwerte der Patienten mit einer Perforation oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts, Median 50,0 mg/d, mit einer Pankreatitis, Median 71,1 mg/dl und einem Bauchaortenaneurysma, Median 68,7 mg/dl, auf. Die höchsten Cholesterinwerte wiesen die Patienten mit einer vaskulären Grunderkrankung, wie einer intracerebralen Blutung, einem Hirn-, Herz- oder sonstigen Organinfarkt auf.

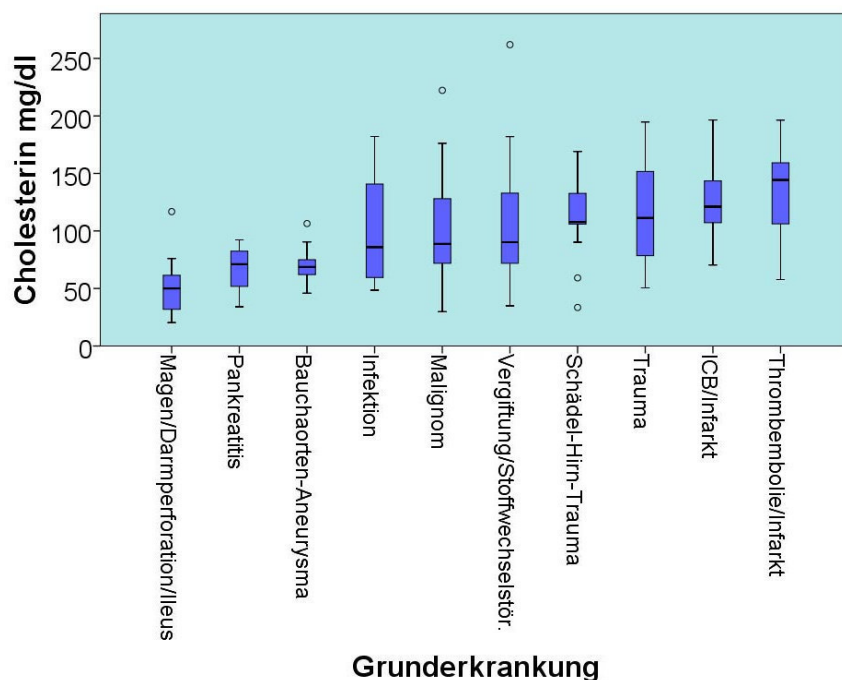


Abbildung 30 Cholesterinwerte nach Grunderkrankung der Patienten

Die Abbildung 31 zeigt die medianen, minimalen und maximalen Cholesterinwerte aller Patienten mit der gleichen SIRS-/Sepsisursachen. Patientengruppen mit einem „septischen Bauch“ und einem Bauchaortenaneurysma wiesen die niedrigsten Cholesterinwerte auf, median 58,7 mg/dl bzw. 90,4 mg/dl. Weiterhin konnten sehr niedrige Cholesterinwerte, mit einem Median von 74,0 mg/dl, bei Patienten mit einem Wund- oder Weichteilinfekt als Sepsisursache gemessen werden.

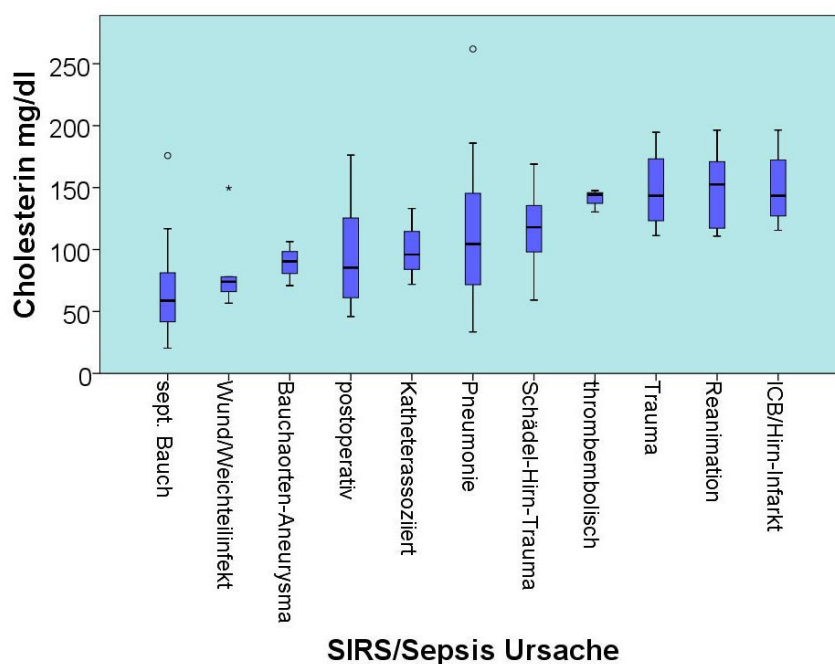


Abbildung 31 Cholesterinwerte nach SIRS-/Sepsisursachen

Vergleich des diagnostischen Werts der biochemischen Marker

1. Mortalität

Weder CRP-, noch PCT- oder IL-6-Messungen zeigten einen signifikanten Unterschied bezüglich der ICU-Mortalität. Nur anhand der Cholesterinwerte war hier ein signifikanter Unterschied zu erkennen. Patienten, die den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebten, hatten hoch signifikant höhere Cholesterinspiegel als die Patienten die verstarben. Bei Patienten, die keine Infektion hatten, also Patienten mit einem SIRS, unterschieden sich die Cholesterinspiegel zwischen der Patientengruppe, die überlebt hat und der, die verstorben ist, nicht. Der mediane Cholesterinspiegel der Patienten, die nicht überlebten, lag bei 74,0 mg/dl, der Cholesterinspiegel der überlebenden lag im Mittel bei etwa 105,0 mg/dl (siehe auch Seite 54).

Es wurden ROC-Analysen (Tabelle 26) der Cholesterinwerte angefertigt, um Schwellenwerte zur Prognoseeinschätzung der Patienten bestimmen zu können. Sowohl die AUC des Gesamtkollektivs als auch die AUC der Messwerte nur von Patienten mit Infektionen waren mit 0,656 bzw. 0,7 hoch signifikant (siehe auch Abbildung 32). Bezogen auf das Gesamtkollektiv ist der arithmetisch optimale Schwellenwert, d.h. der Wert der gleichzeitig die größtmögliche Sensitivität und Spezifität aufweist, zur Differenzierung der Überlebenden von nicht Überlebenden ein Cholesterinwert von 42,6 mg/dl. Das Patientenkollektiv mit einem Infekt wies einen Cholesterinwert von 74,5 mg/dl zur Differenzierung der Mortalität auf. Zum Vergleich sind in Abbildung 33 die ROC-Kurven der anderen drei Marker, bei denen kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Überlebenden und der Verstorbenen nachweisbar war, gezeigt.

ICU-Mortalität					
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
Alle Patienten (n=119)					
Cholesterin in mg/ml					
42,6*	26%	100%	100%	76%	0,656**
190,3	100%	6%	31%	100%	
Nur Patienten mit Infektion (n=77)					
Cholesterin in mg/dl					
74,5*	67%	68%	52%	80%	0,700**
223,9	100%	2%	35%	100%	
42,6	33%	100%	100%	74%	

Tabelle 26 ROC-Analysen Cholesterinwert - ICU-Mortalität

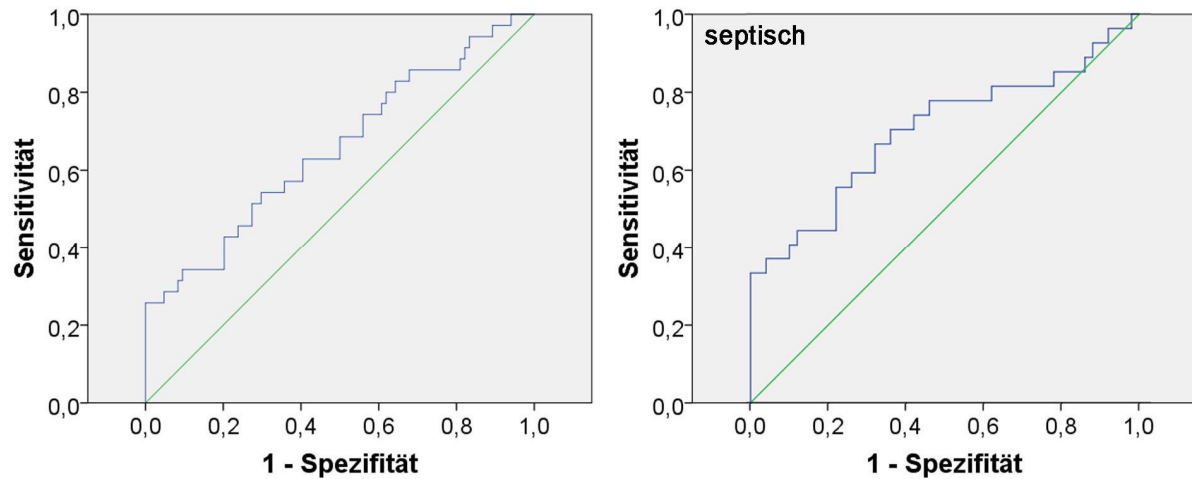


Abbildung 32 ROC-Kurven Cholesterinwerte - ICU-Mortalität

Links: Alle Patienten (n=119), rechts: Patienten mit Infektion (n=77)

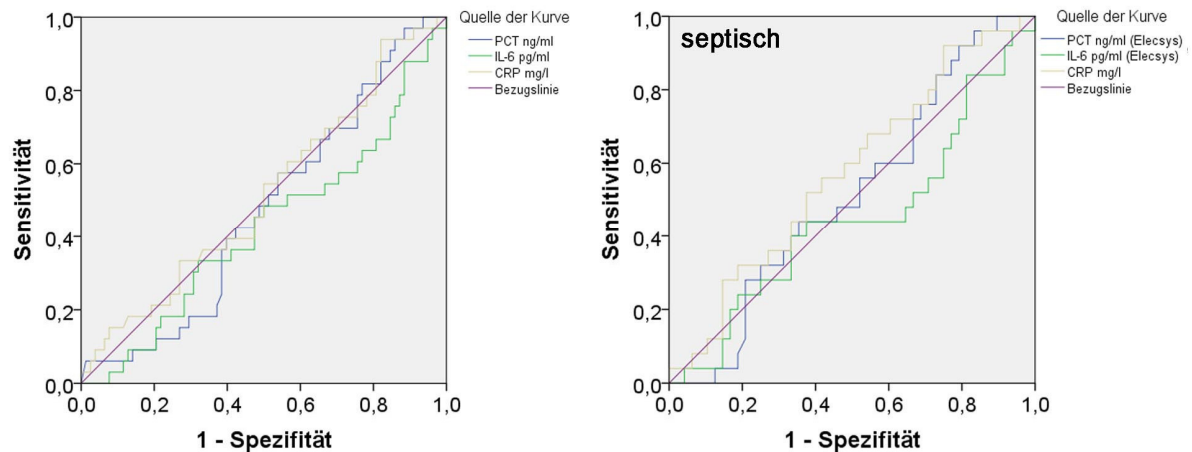


Abbildung 33 ROC-Kurven CRP-, PCT-, IL-6-Werte - ICU-Mortalität

Links: Alle Patienten (n=111), rechts: Patienten mit Infektion (n=73)

Cholesterinwerte kurz vor und am Todestag der Patienten (siehe auch S. 57)

Von 10 Patienten lagen Cholesterinmessungen an ihrem Todestag vor. Der mediane Cholesterinspiegel lag bei 45,6 mg/dl (25. Perzentil: 35,7 mg/dl, 75. Perzentil: 65,6 mg/dl). Ferner gab es lediglich zwei Patienten, die mit einem Cholesterinspiegel von unter 40 mg/dl mindestens die folgenden 28 Tage überlebten. Weitere 10 Patienten mit ebenfalls sehr niedrigen Cholesterinspiegeln starben innerhalb der nächsten 14 Tage. Mit einem Cholesterinspiegel von unter 50 mg/dl überlebten dagegen nur 13 Patienten mindestens weitere 28 Tage.

2. Infektion

Folgende ROC-Analysen (Tabelle 27) zeigen die diagnostische Aussagekraft von CRP, PCT, IL-6 und Cholesterin über den Infektionsstatus eines Patienten. Patienten mit Infektionen wiesen deutlich höhere CRP-, PCT- und IL-6-Spiegel sowie deutlich niedrigere Cholesterinspiegel auf. Die AUC aller vier Marker waren höchst signifikant (Abbildung 34). Die höchsten positiven prädiktiven Werte erreichten PCT-Spiegel. Die höchsten negativen prädiktiven Werte ergaben sich für IL-6-Spiegel.

	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
CRP in mg/l					
68,31*	71%	62%	78%	54%	0,712***
1,67	100%	8%	67%	100%	
319,05	13%	100%	100%	38%	
PCT in ng/ml					
1,09*	65%	89%	92%	58%	0,847***
0,094	100%	43%	76%	100%	
31,095	12%	100%	100%	38%	
IL-6 in pg/ml					
150,65*	78%	68%	82%	63%	0,768***
5,47	100%	3%	66%	100%	
1 466,50	38%	100%	100%	47%	
Cholesterin in mg/dl					
105,5*	69%	71%	81%	55%	0,695***
262,9	100%	0%	65%	100%	
44,7	13%	100%	100%	38%	

Tabelle 27 ROC-Analysen alle Marker - Infektionsstatus (n=113/121/120/119)

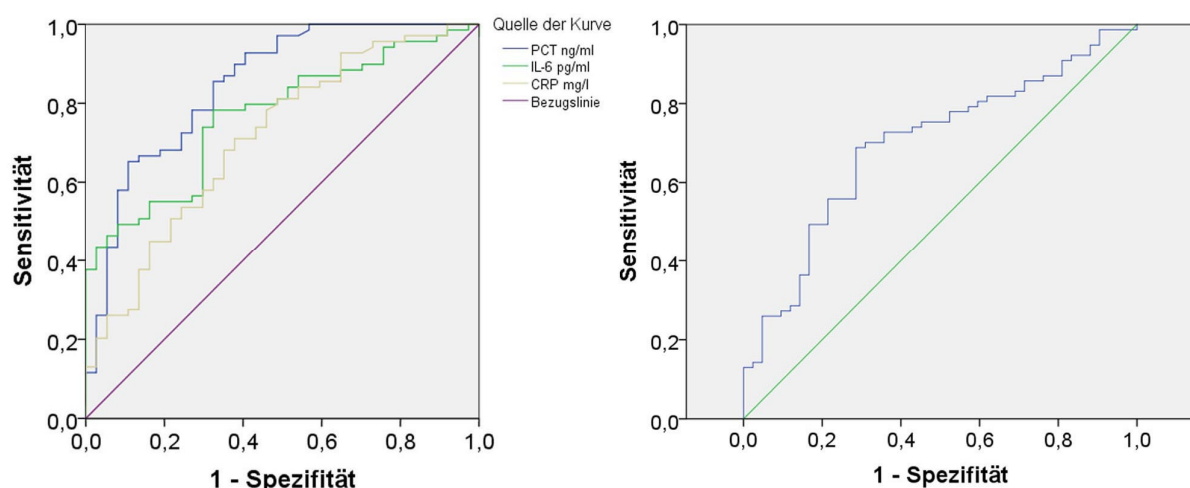


Abbildung 34 ROC-Kurven alle Marker Studie - Infektionsstatus

Links: PCT, IL-6 & CRP, rechts: Cholesterin

3. Schweregrad einer inflammatorischen Reaktion

Im Hinblick auf die diagnostische Aussagekraft der gemessenen CRP-, PCT-, IL-6- und Cholesterinwerte über den Schweregrad der Entzündungsreaktion wurden nachfolgende ROC-Analysen angefertigt. Einzig hoch signifikant war die AUC für PCT-Spiegel zur Differenzierung „SIRS – Sepsis“ (Tabelle 28, Abbildung 35). Der optimale Schwellenwert lag bei einem PCT-Wert von 0,09 ng/ml mit einem PPV von 51% und einem NPV von 100%. Bei den Analysen zur Unterscheidung einer Sepsis von einer schweren Sepsis ergaben sich signifikante AUC für PCT- und für Cholesterinspiegel (Tabelle 29, Abbildung 36). Die optimalen Schwellenwerte lagen hier bei 0,79 ng/ml für PCT-Spiegel mit einem PPV von 58% und einem NPV von 94% und bei 94,5 mg/dl für Cholesterinspiegel mit einem PPV von 87% und einem NPV von 61%. Zur Differenzierung einer schweren Sepsis von einem septischen Schock lagen signifikante Ergebnisse für Cholesterinspiegel und hoch signifikante Ergebnisse für IL-6-Spiegel vor (Tabelle 30, Abbildung 37). Optimaler Schwellenwert für Cholesterinspiegel waren 54,0 mg/dl mit einem PPV von 77% und einem NPV von 70%. Optimaler Schwellenwert für Interleukin-6-Spiegel waren 1 169,5 pg/ml mit einem PPV von 83% und einem NPV von 87%. Patienten mit einer Infektion (Sepsis, schwere Sepsis und septischer Schock) wiesen im Vergleich zu den Patienten ohne Infektion (SIRS) höchst signifikante AUC für alle vier Marker auf (Tabelle 31, Abbildung 38). Die höchsten positiven und negativen prädiktiven Werte lagen auch hier wieder bei PCT-Spiegeln vor. Optimaler Schwellenwert waren 0,28 ng/ml mit einem PPV von 71% und einem NPV von 83%.

SIRS – Sepsis					
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
CRP in mg/l					
68,31*	64%	62%	50%	75%	0,629 ^{ns}
1,67	100%	8%	39%	100%	
344,90	9%	100%	100%	65%	
PCT in ng/ml					
0,09*	100%	43%	51%	100%	0,729**
30,16	0%	100%	-	63%	
IL-6 in pg/ml					
150,65*	64%	68%	54%	76%	0,602 ^{ns}
5,47	100%	3%	38%	100%	
1 650,00	9%	100%	100%	65%	
Cholesterin in mg/dl					
107,7*	46%	64%	47%	69%	0,495 ^{ns}
190,3	100%	10%	40%	100%	
39,7	42%	100%	100%	75%	

Tabelle 28 ROC-Analysen alle Marker für SIRS – Sepsis (n=62/67/66/66)

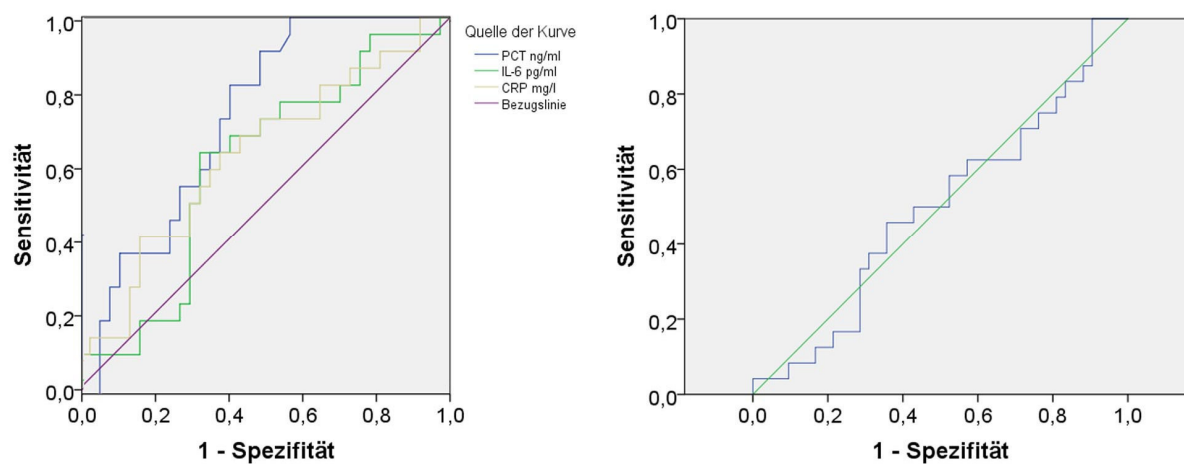


Abbildung 35 ROC-Kurven alle Marker für SIRS – Sepsis

Links: PCT, IL-6 & CRP, rechts: Cholesterin

Sepsis – schwere Sepsis					
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
CRP in mg/l					
20,49*	100%	27%	42%	100%	0,606 ^{ns}
454,60	0%	100%	-	65%	
PCT in ng/ml					
0,789*	92%	64%	58%	94%	0,758*
0,485	100%	55%	55%	100%	
17,735	8%	100%	100%	67%	
IL-6 in pg/ml					
389,05*	58%	77%	58%	77%	0,667 ^{ns}
35,68	100%	9%	37%	100%	
8 864,00	8%	100%	100%	67%	
Cholesterin in mg/dl					
94,5*	67%	83%	87%	61%	0,719*
262,9	100%	10%	64%	100%	
32,5	0%	100%	-	38%	

Tabelle 29 ROC-Analysen alle Marker für Sepsis – schwere Sepsis (n=37/39/39/39)

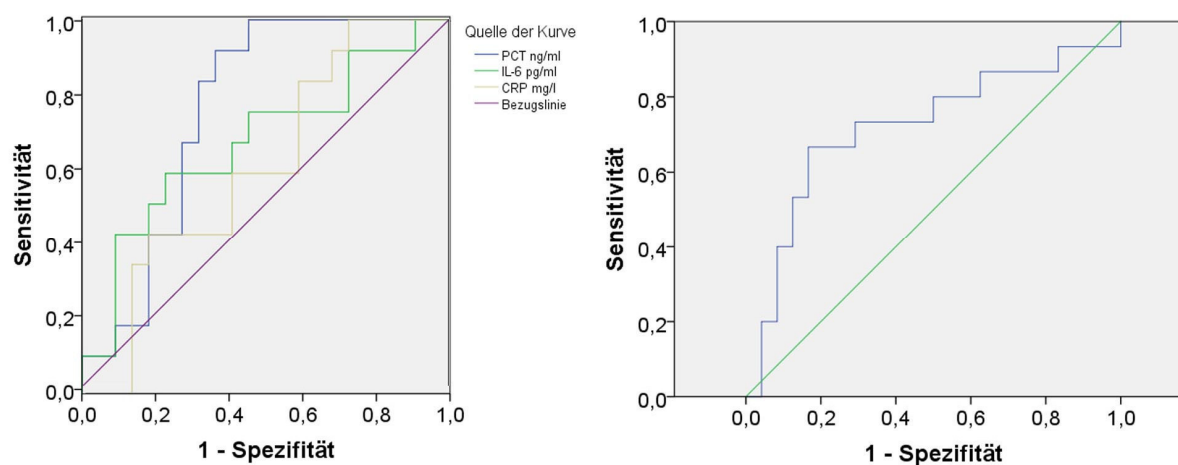


Abbildung 36 ROC-Kurven alle Marker Sepsis – schwere Sepsis

Links: PCT, IL-6 & CRP, rechts: Cholesterin

Schwere Sepsis – septischer Schock					
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
CRP in mg/l					
272,45*	26%	100%	100%	72%	0,562 ^{ns}
10,30	100%	0%	34%	-	
PCT in ng/ml					
6,155*	63%	92%	80%	83%	0,664 ^{ns}
0,0	100%	0%	34%	-	
27,715	29%	100%	100%	73%	
IL-6 in pg/ml					
1 169,50*	74%	92%	83%	87%	0,781**
14,25	100%	0%	34%	-	
14 165,00	29%	100%	100%	73%	
Cholesterin in mg/dl					
54,0*	37%	93%	77%	70%	0,672 [*]
166,0	100%	13%	42%	100%	
42,6	21%	100%	100%	66%	

Tabelle 30 ROC-Analysen alle Marker für schwere Sepsis – septischer Schock
(n=51/55/54/54)

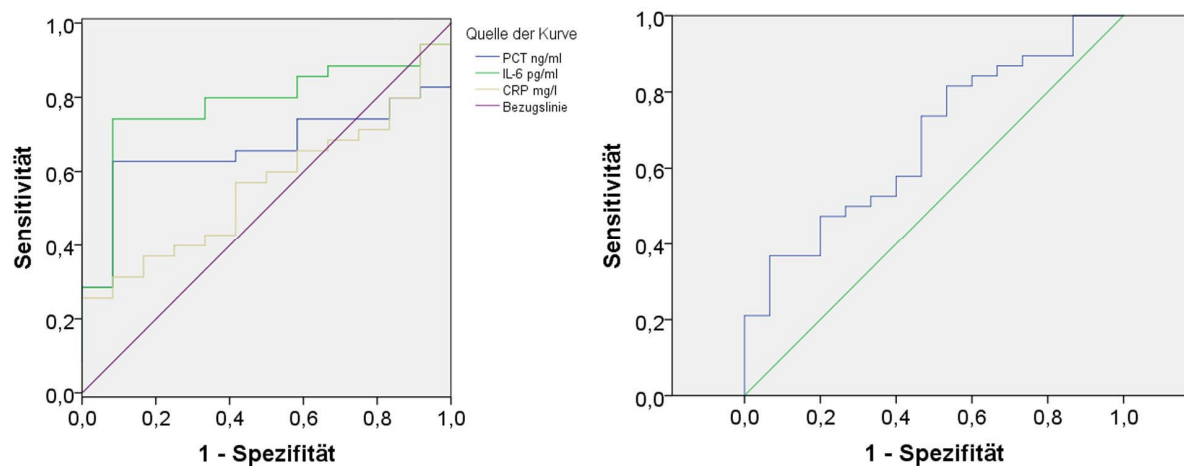


Abbildung 37 ROC-Kurven alle Marker für schwere Sepsis – septischer Schock

Links: PCT, IL-6 & CRP, rechts: Cholesterin

SIRS – nicht-SIRS					
	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	AUC
CRP in mg/l					
36,92*	53%	81%	59%	77%	0,713***
319,05	100%	12%	37%	100%	
1,67	8%	100%	100%	68%	
PCT in ng/ml					
0,279*	66%	86%	71%	83%	0,831***
31,095	100%	11%	37%	100%	
0,094	42%	100%	100%	77%	
IL-6 in pg/ml					
150,65*	66%	77%	60%	81%	0,752***
2137,50	100%	34%	44%	100%	
5,47	3%	100%	100%	66%	
Cholesterin in mg/dl					
105,5*	71%	69%	55%	82%	0,695***
44,7	100%	13%	38%	100%	
292,9	0%	100%	-	66%	

Tabelle 31 ROC-Analysen alle Marker für SIRS – nicht-SIRS (n=113/121/120/122)

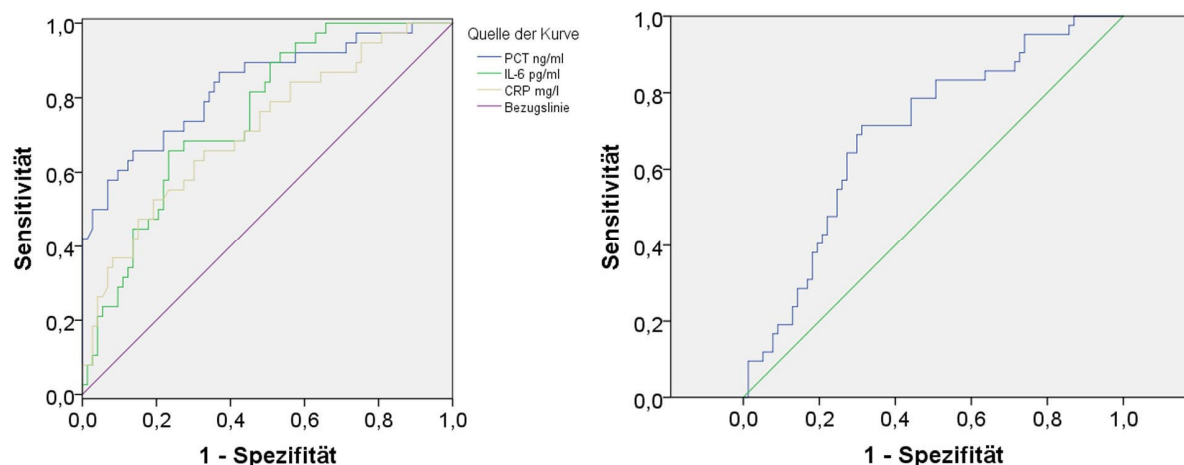


Abbildung 38 ROC-Kurven alle Marker für SIRS – nicht-SIRS

Links: PCT, IL-6 & CRP, rechts: Cholesterin

4. Liegedauer

Weder PCT-, noch IL-6- oder Cholesterinspiegel wiesen eine Korrelation zu der Liegedauer auf der Intensivstation auf. Lediglich der CRP-Wert korrelierte sehr schwach mit der Dauer des Intensivaufenthaltes. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman betrug hier 0,209 ($p=0,013$), Kendalls-Tau 0,149 ($p=0,011$) (siehe Abbildung 39).

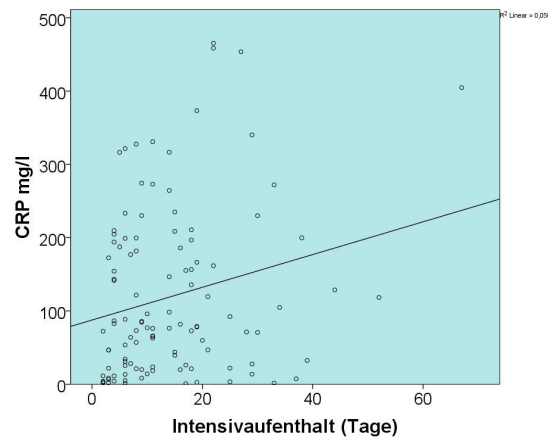


Abbildung 39 Korrelation CRP-Wert bei Aufnahme - ICU-Liegedauer

Veränderungen der untersuchten Marker im Verlauf

Um die diagnostische Bedeutung des Verlaufs der Plasmaspiegel der biochemischen Marker zur Erkennung und Beurteilung von Komplikationen während des Intensiv Aufenthaltes zu untersuchen, wurden bei Patienten, deren Aufenthalt auf der Intensivstation ausreichend lang war, jeweils die Verläufe drei Tage vor bis zwei Tage nach dem Auftreten einer Komplikation untersucht. Folgende Komplikationen, bei denen die Marker als Alarmsignal oder Orientierung fungieren könnten, wurden analysiert:

- Infektion
- Klinische Verschlechterung
- Klinisches Ereignis
- Relevantes klinisches Ereignis
- Therapeutische Maßnahme
- Antibiotikatherapie

Die genaue Definition dieser Merkmale ist unter 2.2.5 zu finden. Die wichtigsten signifikanten Veränderungen sind in der Tabelle 32 zusammengefasst.

Bereits 48-24h vor der klinischen Manifestation einer Infektion konnte ein signifikanter Anstieg der CRP-Spiegel nachgewiesen werden. Vom Vortag auf den Tag der klinischen Manifestation der Infektion konnte dann, neben einem weiteren signifikanten Anstieg der CRP-Spiegel, auch ein höchst signifikanter Anstieg der IL-6-Spiegel gezeigt werden. Vom Vortag auf den Tag der Manifestation einer klinischen Verschlechterung und eines klinischen Ereignisses konnte ein (höchst) signifikanter Abfall der Cholesterinspiegel nachgewiesen werden. Im selben Zeitraum

konnte vor Manifestation eines relevanten klinischen Ereignisses ein höchst signifikanter Anstieg der Interleukin-6-Spiegel nachgewiesen werden. Nach einer therapeutischen Maßnahme kam es zu einem erst hoch, dann höchst signifikanten Abfall der IL-6-Spiegel, ferner zu einem signifikanten Anstieg der CRP-Spiegel am Folgetag. Außerdem sanken die PCT-Spiegel am 2. Tag danach hoch signifikant und die Cholesterinspiegel stiegen signifikant. Nach der Verstärkung einer Antibiose (Definition siehe unten) kam es zuerst zu hoch, dann höchst signifikanten Abfällen der PCT- Spiegel bzw. höchst signifikanten und dann signifikanten Abfällen der IL-6-Spiegel. Am 2. Folgetag konnte zusätzlich ein signifikanter Anstieg der Cholesterinspiegel beobachtet werden. Nach der laborgesteuerten Reduktion der Antibiose (Definition siehe Seite 30ff.) kam es am Folgetag zu einem hoch signifikanten Abfall der PCT-Spiegel und am 2. Tag zu einem signifikanten Anstieg der Cholesterinspiegel.

	t-3 → t-2	t-2 → t-1	t-1 → t	t → t+1	t+1 → t+2
Infektion	- (n=7)	CRP↑*	IL-6↑*** CRP↑*	-	-
klin. Verschl.	- (n=21)	- (n=32)	Cholesterin↓***	-	-
klin. Ereign.	- (n=21)	- (n=24)	Cholesterin↓*	-	-
rel. klin. Ereign.	- (n=21)	- (n=18)	IL-6↑***	-	-
Therapeutische Maßnahme	-	-	-	IL-6↓** CRP↑*	PCT↓** IL-6↓*** Cholesterin↑*
Antibiose Verstärkung	-	-	-	PCT↓** IL-6↓***	PCT↓*** IL-6↓* Cholesterin↑*
Antibiose Reduktion	-	-	-	PCT↓**	Cholesterin↑*
Tod	-	-	-		

Tabelle 32 Übersicht über signifikante Veränderungen der Marker im Verlauf

- : keine signifikante Veränderung nachweisbar, ↓: Abfall, ↑:Anstieg

*: signifikant ($p < 0,05$), **:hochsignifikant ($p < 0,01$), ***: höchst signifikant ($p < 0,001$)

t-3 → t-2: Veränderung von Tag 3 auf Tag 2 vor der Merkmalsausprägung

t+1 → t+2: Veränderung von Tag 1 auf Tag 2 nach der erstmaligen Merkmalsausprägung

Zwischen dem dritten und dem zweiten Tag vor der Manifestation konnte bei keiner untersuchten Komplikation und bei keinem Marker eine signifikante Veränderung nachgewiesen werden.

Die signifikanten Veränderungen der Plasmaspiegel für die jeweiligen Komplikationen sind im Folgenden auch als Diagramme dargestellt.

Veränderungen bei einer Infektion

Zwischen dem zweiten Tag und dem Vortag der Manifestation einer Infektion konnte ein signifikanter Anstieg des CRP-Wertes gezeigt werden ($p=0,41$, $n=12$). Vom Vortag auf den Tag der klinischen Manifestation der Infektion konnte ein höchst signifikanter IL-6-Anstieg ($p=0,001$) und ein signifikanter CRP-Anstieg verzeichnet werden ($p=0,019$, $n=15$), siehe Abbildung 40. Weder die PCT- noch die Cholesterinwerte zeigten an den Tagen vor der Manifestation einer Neuinfektion eine signifikante Veränderung.

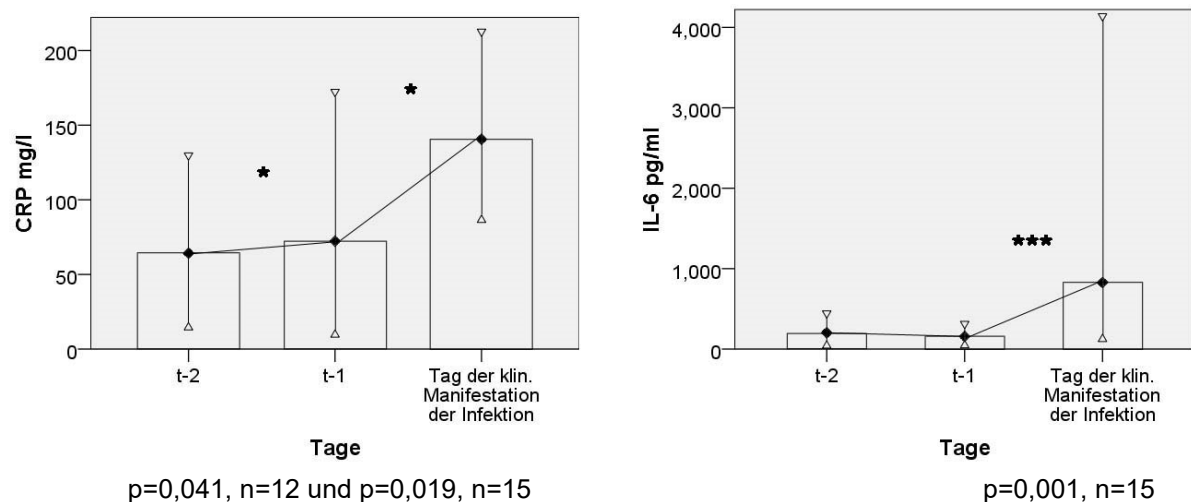


Abbildung 40 CRP- und IL-6-Verläufe über zwei Tage vor Manifestation einer Neuinfektionen

Der mediane Anstieg von CRP bei Patienten, die eine Infektion entwickelten, lag vom zweiten Tag auf den Vortag der Manifestation absolut bei 27,9 mg/l (Min. -20,6 mg/l, Max. 137,3 mg/l), prozentual bei 35%, vom Vortag auf den Manifestationstag bei 64 mg/l (Min -97,8 mg/l, Max. 190,1 mg/dl) bzw. bei 75%. Der mediane IL-6-Anstieg vom Vortag auf den Manifestationstag lag absolut bei 562 pg/ml (Min -4,31 pg/ml, Max. 18 569,5 pg/ml) bzw. bei 217%.

Median [Min., Max.]	t-2 auf t-1	t-1 auf t
CRP (n=12, n=14)	27,9mg/l [-20,6mg/l, 137,3mg/l] 35% [-38%, 9780%]	64,0mg/l [-97,8mg/l, 190,1mg/l] 75% [-49%, 7312%]
IL-6 (n=15)	-	562pg/ml [-4,3pg/ml, 18 568,5pg/ml] 217% [-8%, 9727%]

Abbildung 41 zeigt einen repräsentativen Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer Kathetersepsis. Der CRP-Verlauf entspricht in diesem Fall nicht dem statistisch durchschnittlichen Verlauf und bereits am Tag vor der klinischen Manifestation der Sepsis ist einen leichten IL-6-Anstieg zu sehen. Ebenfalls zu sehen ist

ein deutlicher Anstieg von Interleukin 6, PCT und CRP zwischen dem Tag der klinischen Erstmanifestation und dem Folgetag, wobei der Interleukin-6-Anstieg sehr deutlich ausgeprägt ist, gefolgt von PCT und danach CRP.

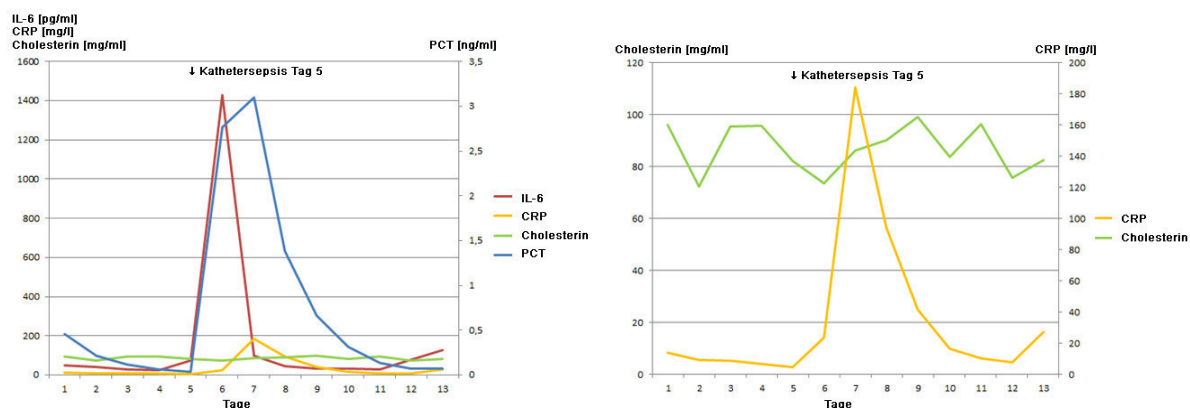


Abbildung 41 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer Kathetersepsis

Veränderungen bei einer „klinischen Verschlechterung“

Zwischen dem zweiten Tag vor einer „klinischen Verschlechterung“ und dem Vortag konnten Proben von 32 Patienten gewonnen werden. Es zeigte sich keine signifikante Entwicklung bei den untersuchten Markern. Zwischen Vortag und dem Tag des Auftretens der „klinischen Verschlechterung“ zeigte sich bei einem Kollektiv von 43 Patienten ein höchst signifikanter Cholesterinabfall ($p < 0,001$). Alle anderen Marker zeigten keine signifikante Entwicklung. Der mediane Abfall des Cholesterinwerts bei einer „klinischen Verschlechterung“ des Patienten betrug 10,3 mg/dl (11,6%). Der maximale Abfall betrug 94,4 mg/dl (-47,1%), der maximale Anstieg 31,40 mg/dl (63,5%), siehe auch Abbildung 42.

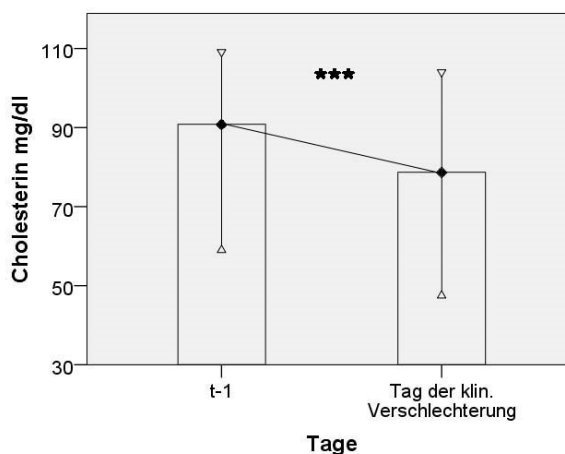


Abbildung 42 Cholesterin-Verlauf zwischen Vortag und Tag der klinischen Verschlechterung (n=43, $p < 0,001$)

Abbildung 43 zeigt einen repräsentativen Verlauf der Marker eines Patienten mit einem Verbrennungstrauma. Neben dem nachgewiesenen, signifikanten Cholesterinabfall vom Vortag auf den Tag der klinischen Verschlechterung ist in diesem Fall ebenfalls einen CRP-, PCT- und IL-6-Anstieg vor dem Auftreten der klinischen Verschlechterung zu sehen. Dies konnte aber im Gesamtkollektiv statistisch nicht nachgewiesen werden.

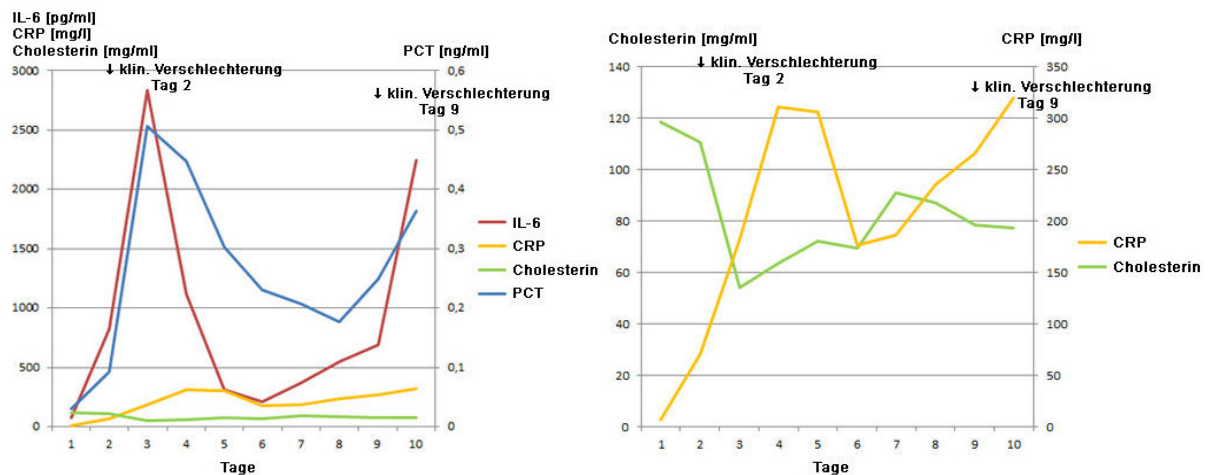


Abbildung 43 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer klinischen Verschlechterung

Veränderungen bei einem „klinischen Ereignis“

Bei den Messungen von 24 Patienten vom zweiten Tag auf den Tag vor einem „klinischen Ereignis“ konnte keine signifikante Entwicklung nachgewiesen werden. Bei 34 Patienten konnte jedoch ein signifikanter Cholesterinabfall zwischen dem Tag vor und dem Tag des „klinischen Ereignisses“ gefunden werden ($p=0,035$). Die übrigen Marker zeigten keine signifikante Entwicklung. Der mediane Abfall des Cholesterinwerts vor dem Eintreten eines „klinischen Ereignisses“ betrug 8,5 mg/dl (9,6%). Der maximale Abfall betrug 54,8 mg/dl (-79,4%), der maximale Anstieg 65,0 mg/dl (59,1%), siehe auch Abbildung 44.

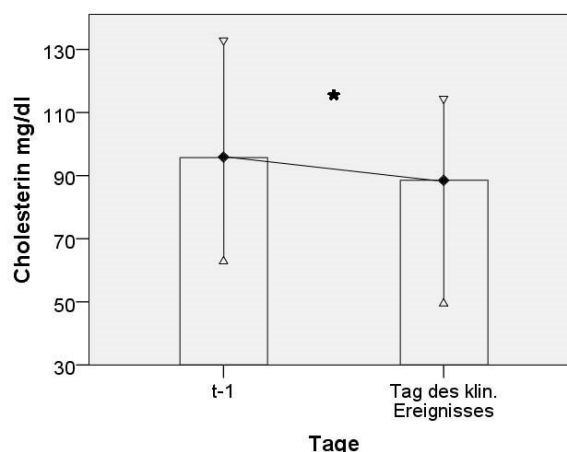


Abbildung 44 Cholesterin-Verlauf zwischen Vortag und Tag eines „klinischen Ereignisses“ (n=34, p=0,035)

Abbildung 45 zeigt einen repräsentativen Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer Aspiration. Es ist deutlich ein Abfall des Cholesterinspiegels vor dem Tag der Aspiration zu sehen. Auch zu sehen ist ein deutlicher Anstieg von Interleukin 6, PCT und CRP nach der Aspiration, wobei der Interleukin-6-Anstieg am stärksten ausgeprägt ist, gefolgt von PCT und danach CRP.

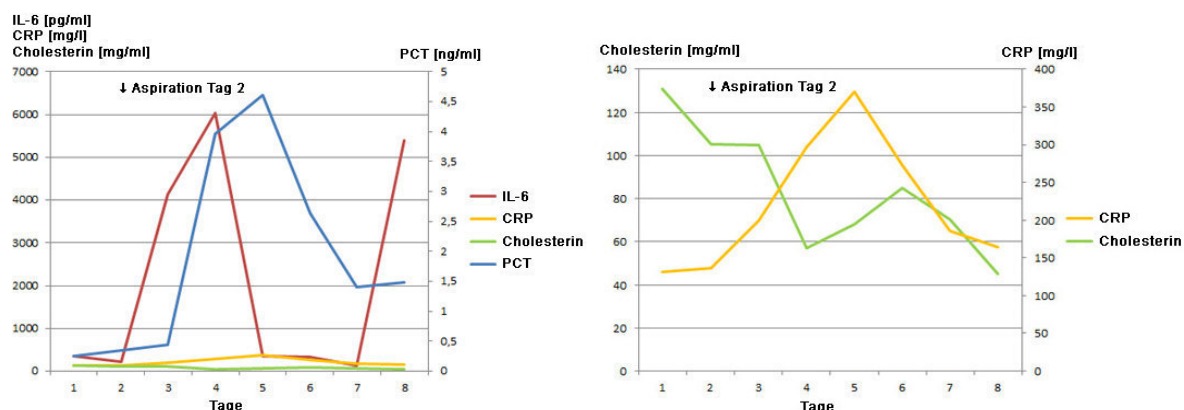


Abbildung 45 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer Aspiration

Veränderungen bei einem „relevanten klinischen Ereignis“

Als vorhersehbare, und damit für die Therapie relevante Ereignisse wurden Ereignisse definiert, die man möglicherweise mittels eines steigenden Markers vorhersehen könnte, bereits bevor der Patient klinische Symptome zeigt, und man somit in der Lage wäre eine Therapie frühzeitig zu beginnen bzw. zu ändern und damit die Behandlung zu verbessern (s. Seite 29).

Bei 18 Patienten, bei denen Messungen vom zweiten auf den Vortag des Ereignisses existieren, gab es keine signifikante Entwicklung. Bei einer Gruppe von 23 Patienten zeigten die Messungen vom Vortag auf den Tag des Eintretens eines „relevanten Ereignisses“ einen höchst signifikanten IL-6-Anstieg ($p=0,001$). Der mediane IL-6-Anstieg vom Vortag auf den Tag des Eintretens des „relevanten Ereignisses“ betrug 83,70 pg/ml (155%), der maximale Abfall 92,64 pg/ml (-94,4%), der maximale Anstieg 26 724 pg/ml (9 727%), siehe auch Abbildung 46.

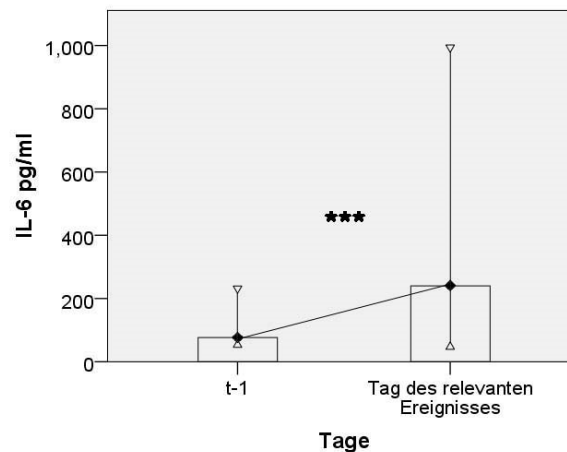


Abbildung 46 IL-6-Verlauf zwischen Vortag und Tag eines „relevanten Ereignisses“ (n=23, $p<0,001$)

Abbildung 47 zeigt einen repräsentativen Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer Darmperforation. In diesem Fall ist nicht nur der nachgewiesene, signifikante IL-6-Anstieg vom Vortag auf den Tag des relevanten Ereignisses zu sehen. Auch bereits zwei Tage vor der klinischen Manifestation der Perforation ist ein leichter IL-6-Anstieg zu erkennen. In diesem Fall ebenfalls zu sehen ist ein leichter Anstieg von PCT und ein mit dem IL-6 vergleichbarer Anstieg des CRP am Tag der klinischen Erstmanifestation. Auch ist ein minimaler Abfall des Cholesterinspiegels an den Tagen vor der Perforation und ein deutlicher danach zu sehen.

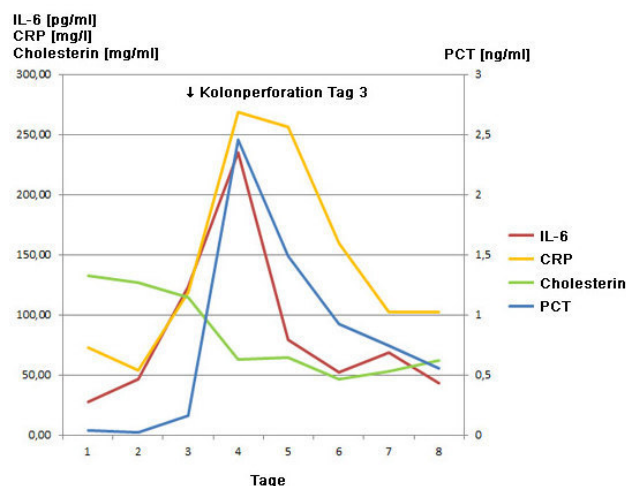


Abbildung 47 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer Darmperforation

Außerdem wurden die Verläufe (über mind. drei Tage) der Patienten untersucht, die während den Messungen noch auf der Intensivstation verstorben sind (n=11). Es konnten zu keinem Messzeitpunkt signifikante Entwicklungen der einzelnen Marker, die auf den nahen Tod der Patienten hinweisen könnten, gezeigt werden.

Veränderungen nach einer „therapeutischen Maßnahme“ (ohne Antibiotika)

Bei 59 Patienten konnten die Blutspiegel der Marker am Tag einer „therapeutischen Maßnahme“ und am Folgetag dokumentiert werden. Bei 53 Patienten reicht die Dokumentation vom Tag der „therapeutischen Maßnahme“ bis zwei Tage danach. Am ersten Tag nach einer Maßnahme zeigten sich hoch signifikant niedrigere IL-6-Spiegel ($p=0,005$, Median -95,42 pg/ml/-47%) und signifikant erhöhte CRP-Werte ($p=0,012$, Median 20,8 mg/l/-13,3%). Am zweiten Tag nach einer Maßnahme zeigten sich auch hoch signifikant erniedrigte PCT-Werte ($p=0,003$, Median -0,27ng/ml/-24,7%), höchst signifikant erniedrigte IL-6-Werte ($p<0,001$, Median -61,5 pg/ml/-35,9%) und signifikant erhöhte Cholesterinspiegel ($p=0,015$, Median 4,83 mg/dl/3,1%), siehe auch Abbildung 48.

Median [Min., Max.]	t auf t +1	t +1 auf t +2
PCT [ng/ml] (n=52)	-	-0,27 [-131,0, 7,01] -24,7% [-80,85%, 100%]
IL-6 [pg/ml] (n=59, n=52)	-95,42 [-63 995,0, 54 018,0] -47,0% [-98,8%, 1528%]	-61,5 [-95 204, 230,1] -35,9% [-98,9%, 839,1%]
CRP [mg/l] (n=57)	20,8 [-169,11, 297,4] 13,3% [-57,1%, 9780%]	-
Cholesterin [mg/ml] (n=53)	-	4,83 [-20,86, 59,11] 3,1% [-30,3%, 33,20%]

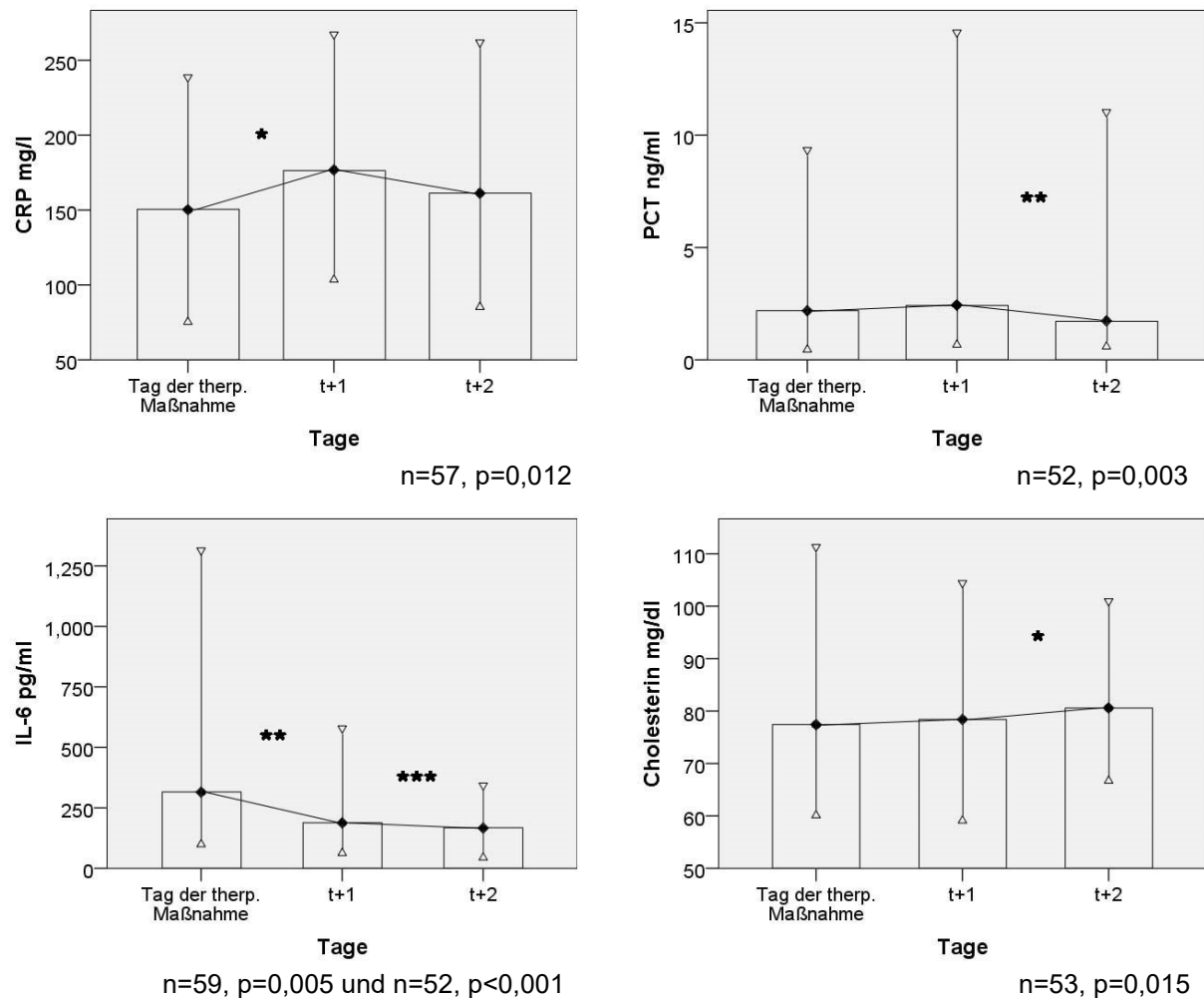


Abbildung 48 CRP-, PCT-, IL-6- & Cholesterinverläufe nach einer „therapeutischen Maßnahme“

Abbildung 49 zeigt einen repräsentativen Verlauf der Marker eines Patienten nach einer Messerattacke während seines Intensivaufenthalts. Im Verlauf entwickelte der Patient eine Pneumonie. Deutlich sichtbar sind die IL-6-Abfälle nach den jeweiligen therapeutischen Maßnahmen. Auch die CRP-Anstiege sind gut zu erkennen. In diesem Fall weniger deutlich sind die statistisch im Gesamtkollektiv nachgewiesenen Cholesterinanstiege. Ebenfalls nur teilweise erkennbar sind die PCT-Abfälle, die statistisch nachgewiesen werden konnten.

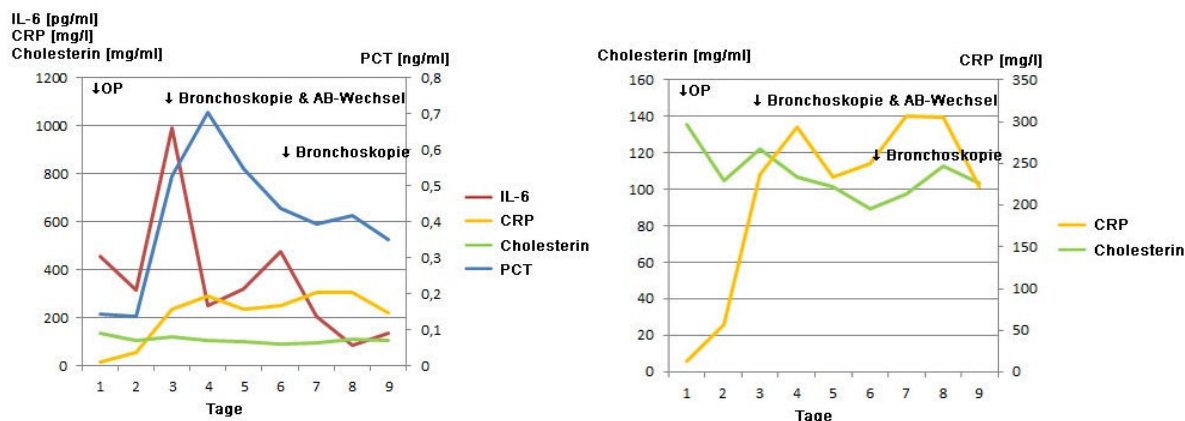


Abbildung 49 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten nach mehreren Maßnahmen

Veränderungen bei einem Wechsel der Antibiose

In einem ersten Schritt wurden die Entwicklungen der Blutspiegel von PCT, IL-6, CRP und Cholesterin nach einer Verstärkung der Antibiotikatherapie, entweder durch eine Steigerung der Dosis oder eine zusätzliche Antibiose, untersucht.

Bei 67 Patienten konnten Messdaten von dem Tag der Verstärkung auf den Folgetag gewonnen werden, bei 46 Patienten bis zu dem zweiten Tag nach der Verstärkung. Im ersten Zeitintervall konnten hoch signifikante PCT-Abfälle nachgewiesen werden ($p=0,002$, Median $-0,24 \text{ ng/ml/-29,1\%}$), im zweiten höchst signifikante ($p<0,001$, Median $-0,57 \text{ ng/ml/-29,5\%}$). Zwischen dem Tag der Verstärkung und dem Folgetag sanken die IL-6-Werte der Patienten höchst signifikant ab ($p=0,001$, Median $-47,27 \text{ pg/ml/-32,3\%}$). Zwischen erstem und zweitem Tag nach der Verstärkung war der IL-6-Abfall signifikant ($p=0,014$, Median $-26,91 \text{ pg/ml/-30,2\%}$). Zusätzlich konnte zwischen dem ersten und zweiten Folgetag ein hoch signifikanter Cholesterinanstieg verzeichnet werden ($p=0,004$, Median $3,1 \text{ mg/dl/6\%}$), siehe auch Abbildung 50. Die CRP-Spiegel zeigten zu keiner Zeit eine signifikante Entwicklung und auch die Cholesterinspiegel zeigten im ersten Zeitintervall keinen signifikanten Verlauf.

Median [Min., Max.]	t auf t +1	t +1 auf t +2
PCT [ng/ml] (n=67, n=45)	-0,24 [-35,14, 55,22] -29,1% [-80,6%, 12 550%]	-0,57 [-37,64, 7,01] -29,5% [-59,8%, 176,5%]
IL-6 [pg/ml] (n=67, n=45)	-47,27 [-31 752,2, 11 081,0] -32,3% [-98,8%, 1 528%]	-26,91 [-11 440,2, 443,40] -30,2% [-95,2%, 296,0%]
Cholesterin [mg/ml] (n=45)	-	3,1 [-25,8, 57,29] 6,0% [-27,3%, 149,0%]

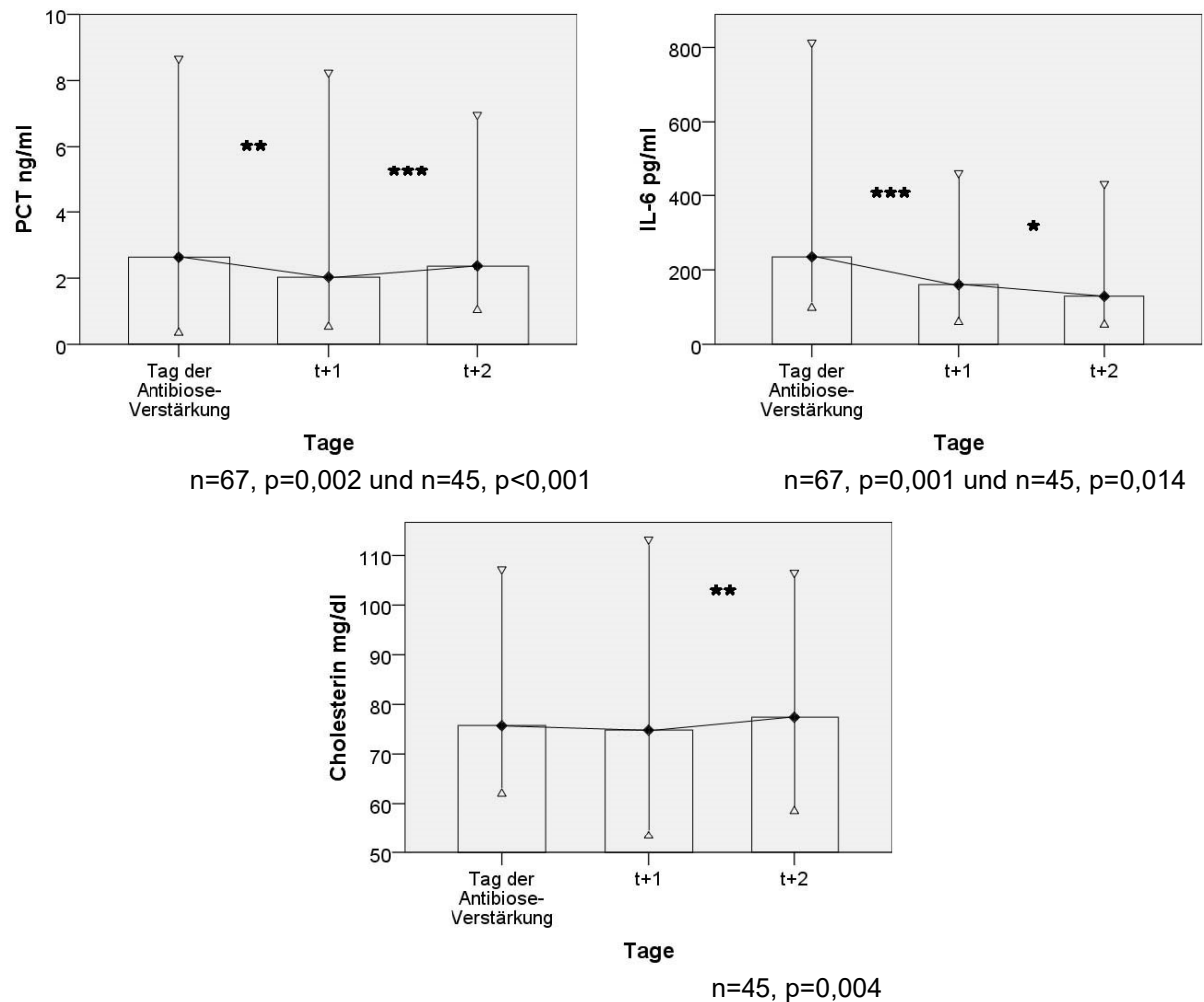


Abbildung 50 PCT-, IL-6- & Cholesterinverläufe nach Verstärkung einer Antibiotikatherapie

Abbildung 51 zeigt einen repräsentativen Verlauf der Marker eines Patienten nach einer Rektumperforation während seines Intensivaufenthalts. Deutlich sichtbar sind die im Gesamtkollektiv statistisch nachgewiesenen PCT- und IL-6-Abfälle nach der Verstärkung der Antibiose. Auch die statistisch nachgewiesenen, etwas verzögerten Cholesterinanstiege sind erkennbar. In diesem Fall ebenfalls erkennbar sind teilweise verzögerte CRP-Abfälle, die statistisch allerdings im Gesamtkollektiv nicht nachgewiesen werden können.

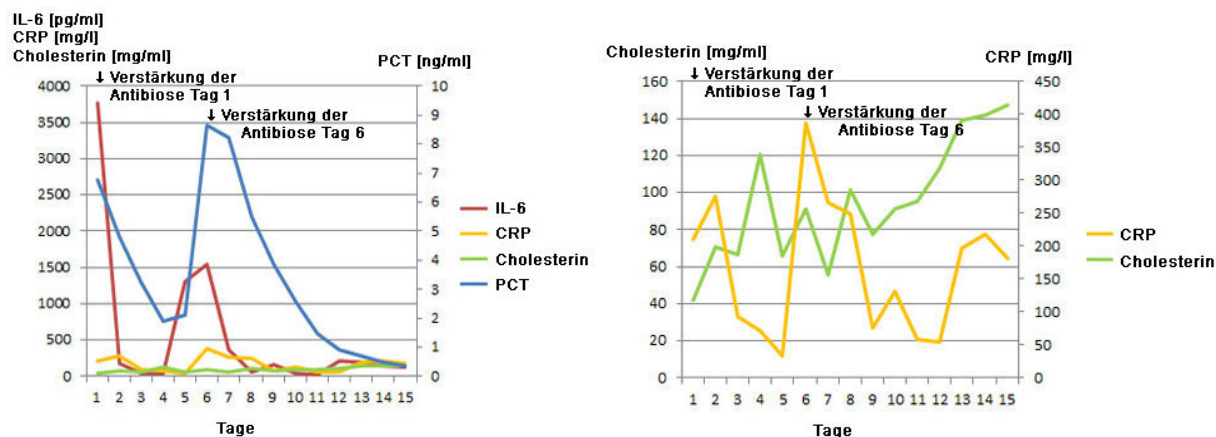


Abbildung 51 Repräsentativer Verlauf der Marker eines nach Verstärkung der Antibiotikatherapie

Im Anschluss wurde die Gruppe der Patienten (n=13) untersucht, bei denen die Antibiotikatherapie aufgrund der Konstellation ihrer IL-6- und PCT-Spiegel reduziert wurde (s. Seite 33).

Am ersten Tag nach der Reduktion konnten hoch signifikant niedrigere PCT-Spiegel nachgewiesen werden. Der mediane PCT-Abfall betrug -0,26 ng/ml (-29,8%) (max. Abfall -7,61 ng/ml (55,8%), max. Anstieg 0,20 ng/ml (166,1%)) ($p=0,005$). Bei IL-6, CRP und Cholesterin konnten keine signifikante Entwicklung nachgewiesen werden. Zwischen dem ersten und zweiten Folgetag nach Reduktion der Antibiotikatherapie konnte nur bei Cholesterin eine signifikante Entwicklung nachgewiesen werden ($p=0,043$). Der mediane Cholesterinanstieg betrug 21,20 mg/dl (14,7%) (Max. 25,7 mg/dl (22,7%), Min. 1,2 mg/dl (0,73%)), siehe auch Abbildung 52.

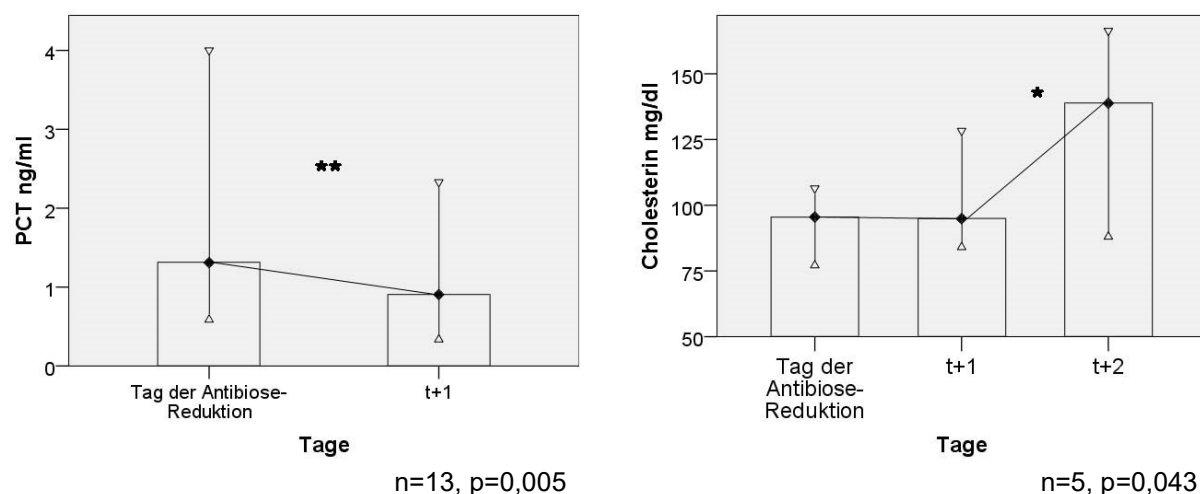


Abbildung 52 PCT- & Cholesterinverläufe nach laborgesteuerter Reduktion der Antibiotikatherapie

Abbildung 53 zeigt einen repräsentativen Verlauf der Marker eines Patienten während seines Intensivaufenthalts. Der Patient erlitt aufgrund eines infizierten Ulcus cruris einen septischen Schock und wurde reanimationspflichtig. Nach Stabilisierung erfolgte einer Unterschenkelamputation (Tag 0). Im Verlauf entwickelte er eine Pneumonie (ab Tag 6). An Tag 9 wurde die Antibiose abgesetzt. Es folgte kein erneutes „Aufflammen“ der Infektion. Das statistisch im Gesamtkollektiv nachweisbare weitere Absinken des PCT-Spiegels und der Anstieg des Cholesterinspiegels sind klar zu erkennen. Der IL-6-Spiegel des Patienten fiel ebenfalls ab, wohingegen der CRP-Spiegel erst mit einigen Tagen Verzögerung und nach einem kurzen Anstieg abfiel.

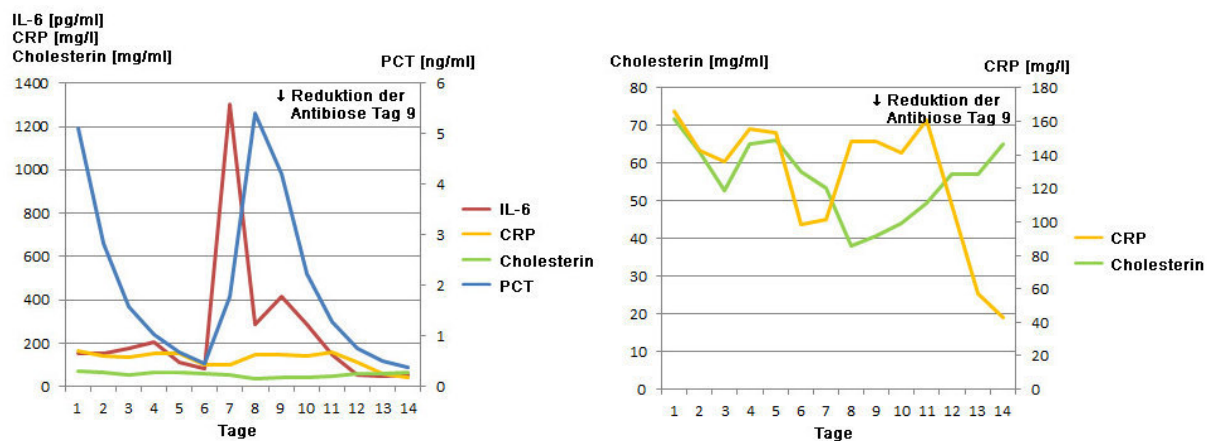


Abbildung 53 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten nach Reduktion der Antibiotikatherapie

Mögliche Einflussgrößen

Einfluss von Corticosteroiden auf die untersuchten Marker

Um mögliche Auswirkungen einer immunsuppressiven Therapie mit Corticosteroiden auf die Entwicklung der untersuchten Marker abschätzen zu können, wurden, getrennt nach Schwere der generalisierten Entzündungsreaktion, CRP-, PCT-, IL-6- und Cholesterinwerte der Patienten mit und ohne Corticosteroidtherapie untersucht. Es konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne immunmodulatorischer Therapie festgestellt werden.

Einfluss von Nierenersatzverfahren auf die untersuchten Marker

Auch die möglicherweise vorhandene Beeinflussung der Höhe der untersuchten Marker durch Nierenersatzverfahren (Hämodialyse, Hämofiltration, Hämodiafiltration,

Peritonealdialyse) wurde untersucht. Getrennt nach Schwere der generalisierten Entzündungsreaktion wurden die CRP-, PCT-, IL-6- und Cholesterin-Werte der Patienten mit und ohne Nierenersatzverfahren verglichen. Es konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Marker zwischen den Werten der Patienten mit und ohne Nierenersatzverfahren festgestellt werden.

Einfluss von Blutprodukten auf die untersuchten Marker

Getrennt nach Schwere der generalisierten Entzündungsreaktion wurden die CRP-, PCT-, IL-6- und Cholesterinwerte der Patienten ebenfalls auf den möglichen Einfluss von Bluttransfusionen untersucht. Dabei zeigten sich signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit einem SIRS, die Blutprodukte erhalten hatten, und Patienten, die keine Blutprodukte erhalten hatten. Die 14 Patienten mit einem SIRS, die Blutprodukte erhalten hatten, wiesen hoch signifikant höhere IL-6-Spiegel auf als solche, die keine Transfusionen bekommen hatten ($n=28$, $p=0,008$). Auch die CRP- und Cholesterinwerte der Patientengruppen wiesen einen signifikanten bzw. hoch signifikanten Unterschied auf ($p=0,048$ bzw. $p=0,001$). Allerdings waren CRP- und Cholesterinspiegel der Patienten mit einem SIRS und erhaltenen Blutprodukten signifikant niedriger, als die der Patienten ohne Transfusionen, siehe auch Abbildung 54. Bezüglich der übrigen Markern gab es keinen signifikanten Unterschied. Zwischen den PCT-Werten der Gruppen mit und ohne Transfusion konnte unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden. Auch bei den Gruppen der Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis bzw. septischem Schock war kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten, die Blutprodukte erhalten hatten, und jenen, die keine erhalten hatten, nachzuweisen.

SIRS	Median [25. Perzentil, 75. Perzentil]	
	Kein Blutprodukt erhalten	Blutprodukt erhalten
IL-6 [pg/ml]	75,99 [26,76, 146,60]	468,00 [123,44, 588,43]
CRP [mg/l]	46,60 [18,49, 98,44]	7,55 [2,73, 123,88]
Cholesterin [mg/ml]	131,5 [110,93, 161,00]	84,70 [60,65, 127,93]

(IL-6: $n=28/14$, CRP: $n=27/12$, Cholesterin: $n=28/14$)

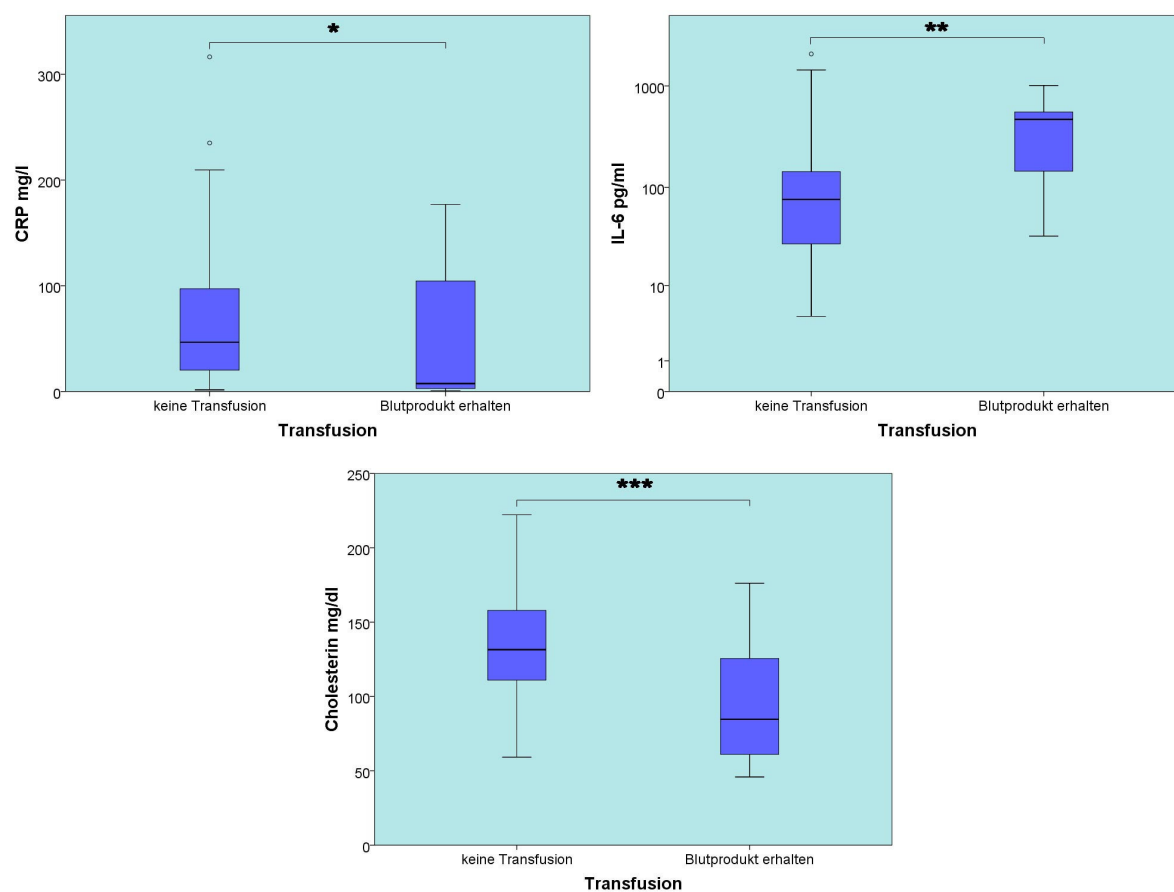


Abbildung 54 CRP-/IL-6-/Cholesterinwerte von Patienten mit SIRS mit/ohne Z.n. Transfusionen

2.3.2 Neugeborene

Die Einschlusskriterien wurden von 89 Neugeborenen erfüllt, von diesen waren 46,1% (n=41) weiblich, 53,9% (n=48) männlich. Das mittlere Alter zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie lag bei 1,91 Tagen, wobei über die Hälfte der Patienten (n=58) bereits am Tag ihrer Geburt aufgenommen wurden. Der älteste Patient war bei Aufnahme 26 Tage alt. Es kamen 56,2% (n=50) der Patienten vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche (preterm) auf die Welt (Frühgeborene), Tabelle 35 zeigt die Verteilung des Gestationsalters bei Geburt. Die Verteilung des Geburtsgewichtes ist in Tabelle 33 gezeigt. Etwas weniger als die Hälfte der Neugeborenen wog mehr als 2500g. Drei Neugeborene konnten auf der Normalstation versorgt werden, 42 Neugeborene wurden auf der Intermediate-Care-Station überwacht, 36 waren Patienten der Intensivstation und acht Neugeborene wurden ausschließlich in der Ambulanz vorgestellt. Mit Abstand häufigste Aufnahmediagnose war eine Adaptationsstörung (32,6%). Von den in die Studie eingeschlossenen Patienten überlebten 88 ihren Aufenthalt im Krankenhaus, ein Neugeborenes ist verstorben.

Geburtsgewicht	< 1000g	1001-1500g	1501-2000g	2001-2500g	> 2500g
Fallzahl (absolut)	5	9	11	17	39
Fallzahl (%)	5,6	10,1	12,4	19,1	43,8

Von acht Patienten gibt es kein dokumentiertes Gewicht

Tabelle 33 Verteilung des Geburtsgewichts

Fallzahl	89
Geschlecht (w:m)	41:48
Mittleres Alter	1,91 Tage
Medianes Alter	0 Tage
Jüngster Patient	0 Tage
Ältester Patient	26 Tage
Anteil der Frühgeborenen	56,2 %
Normalstation	3
IMCU	42
ICU	36
Ambulanz	8
Verstorben	1

Tabelle 34 Übersicht Kenndaten Patientenkollektiv Neugeborene

Schwangerschaftswoche	n=	%
26	3	3,4
28	1	1,1
29	5	5,6
30	3	3,4
31	1	1,1
32	2	2,2
33	5	5,6
34	10	11,2
35	4	4,5
36	10	11,2
37	1	1,1
38	5	5,6
39	6	6,7
40	7	7,9
41	12	13,5
42	6	6,7

Von acht Patienten gibt es keine dokumentierte SSW bei Geburt

Tabelle 35 Verteilung des Gestationsalters bei Geburt

Aufnahmegrund	n=	%
Adaptationsstörung	29	32,6
Atemnotsyndrom	9	10,1
Apnoe-Bradykardie-Syndrom	8	9,0
Neugeborenensepsis	7	7,9
Frühgeburt	6	6,7
Small for gestational age	6	6,7
Peripartale Asphyxie	5	5,6
Ausschluss einer Infektion	4	4,5
Pneumonie	3	3,4
Komplexes zyanotisches Vitium	3	3,4
Fieber	2	2,2
Erbrechen	2	2,2
Konjunktivitis	1	1,1
Krämpfe	1	1,1
Multiple Fehlbildungen	1	1,1
Zyanoseanfälle	1	1,1
Otitis media mit Mastoiditis	1	1,1

Tabelle 36 Aufnahmediagnosen Neugeborene

IL-6 als Frühmarker bei einer Infektion von Neugeborenen

Bei 29 Patienten (33%) konnte eine Infektion festgestellt werden. Der mediane IL-6-Wert lag hier bei 259,9 pg/ml. Im Gegensatz dazu lag der mediane IL-6-Wert bei den 60 Patienten ohne Infektionshinweis bei 17,7 pg/ml und unterschied sich so höchst signifikant (siehe auch Abbildung 55).

IL-6 in pg/ml	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=60)	17,70	5,75	55,30
Infektion (n=29)	259,90	87,35	1 380,60

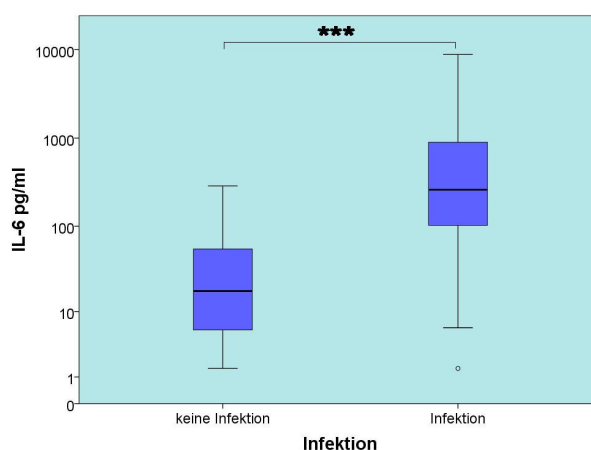


Abbildung 55 Boxplots IL-6-Werte vs. Infektionsstatus (Neugeborene)

Im Folgenden wurde eine ROC-Analyse (Tabelle 37) durchgeführt, Sensitivität und Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert für verschiedene Schwellenwerte berechnet. Die Fläche unter der Kurve (AUC, Abbildung 56) betrug 0,866 und war höchst signifikant. Der arithmetisch optimale Schwellenwert zur Differenzierung einer Infektion, liegt bei 100,95 pg/ml und hat einen PPV von 74% und einen NPV von 88%.

IL-6 in pg/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
100,95*	76%	87%	74%	88%
0,50	100%	0%	33%	-
18,55	93%	52%	49%	94%
46,75	86%	70%	59%	91%
166,65	62%	97%	91%	84%
292,85	48%	100%	100%	80%

Tabelle 37 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Neugeborenen - Infektionsstatus

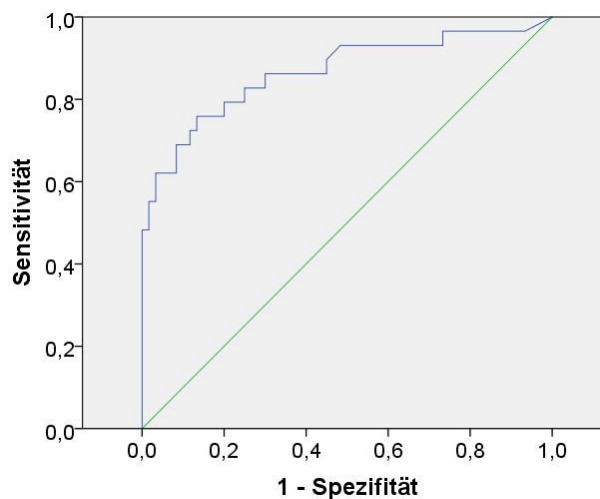


Abbildung 56 ROC-Kurve IL-6-Werte – Infektionsstatus (Neugeborene)

AUC=0,866***

IL-6 als Frühmarker bei einer neonatalen Sepsis

Für eine detailliertere Analyse wurden die Patienten mit einer Infektion weiter unterteilt. Sieben Patienten hatten nur eine lokale Infektion (8%), 22 eine Sepsis (25%). Eine Unterscheidung von early-onset und late-onset Sepsis ist aufgrund der begrenzten Fallzahl nicht erfolgt. Der mediane IL-6-Wert der Neugeborenen ohne Infektion lag weiter bei 17,7 pg/ml, der mit einer lokalen Infektion bei 72,3 pg/ml und der der Neugeborenen mit einer Sepsis bei 329,3 pg/ml (siehe auch Abbildung 57).

IL-6 in pg/ml	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=60)	17,7	5,75	55,30
Infektion (n=7)	72,30	6,20	358,20
Sepsis (n=22)	329,30	122,53	3 105,50

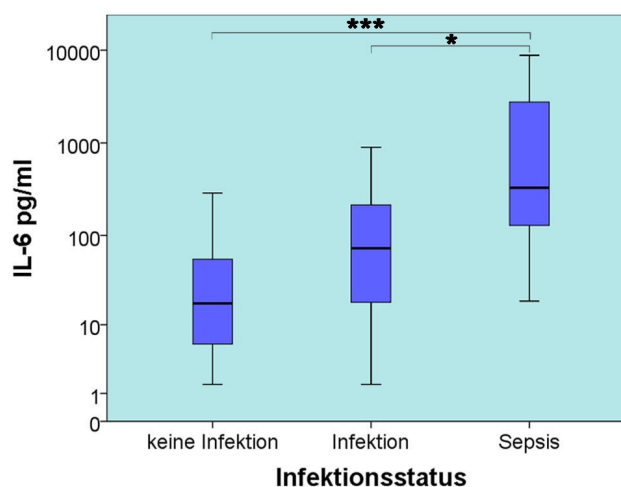


Abbildung 57 Boxplots IL-6-Werte vs. Sepsisstatus (Neugeborene)

Die anschließende ROC-Analyse (Tabelle 38) ergab folgende Sensitivitäten und Spezifitäten, positive und negative prädiktive Werte für die verschiedenen Schwellenwerte. Die Fläche unter der Kurve (AUC, Abbildung 58) war höchst signifikant und betrug 0,910. Der arithmetisch optimale Schwellenwert zur Differenzierung von Neugeborenen mit und ohne Sepsis liegt, wie bei der Infektion, bei 100,95 pg/ml mit einem PPV von 64% und einem NPV von 95%.

IL-6 in pg/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
100,95*	86%	84%	64%	95%
18,55	100%	49%	40%	100%
54,30	91%	72%	52%	96%
237,90	64%	96%	84%	89%
1380,60	32%	100%	100%	82%

Tabelle 38 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Neugeborenen - Sepsis

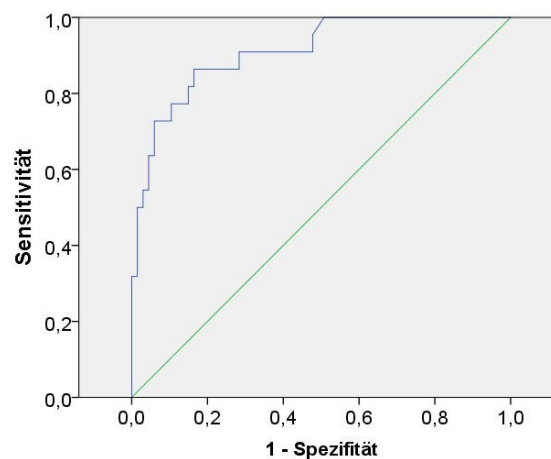


Abbildung 58 ROC-Kurve IL-6-Werte – Sepsis (Neugeborene)

AUC=0,910***

IL-6 als Frühmarker bei einer Infektion von Frühgeborenen

Da Frühgeborene im Besonderen anfällig sind für Infektionen wurden die Analysen zusätzlich ausschließlich mit den Werten der frühgeborenen Patienten durchgeführt (n=50), von denen 13 eine Infektion hatten (26%). Der mediane IL-6-Wert lag bei Frühgeborenen mit Infektion bei 259,90 pg/ml im Gegensatz zu den 37 ohne Infektion, bei denen der mediane IL-6-Wert bei 11,70 pg/ml lag. Auch hier war der Unterschied zwischen der Gruppe mit Infektion und der ohne Infektion höchst signifikant (siehe auch Abbildung 59).

IL-6 in pg/ml	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=37)	11,70	3,45	32,30
Infektion (n=13)	259,90	141,50	3 260,60

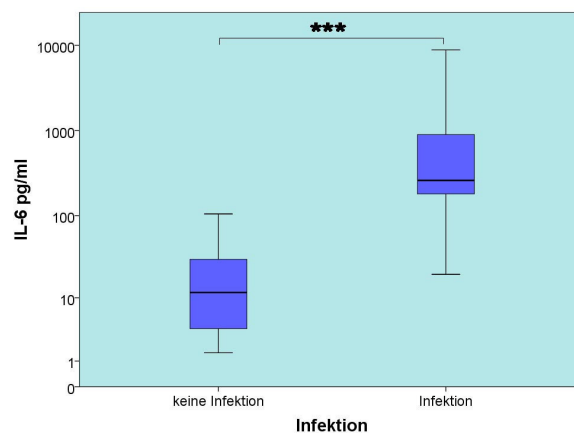


Abbildung 59 Boxplots IL-6-Werte vs. Infektionsstatus (Frühgeborene)

Die ROC-Analyse ergab die in Tabelle 39 gezeigten Sensitivitäten, Spezifitäten, positiven und negativen prädiktiven Werte für verschiedene Schwellenwerte. Die AUC (Abbildung 60) war mit 0,960 wieder höchst signifikant, der arithmetisch optimale Schwellenwert liegt wieder bei einem IL-6-Wert von 100,95 pg/ml mit einem PPV von 91% und einem NPV von 95%.

IL-6 in pg/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
100,95*	85%	97%	91%	95%
19,00	100%	68%	52%	100%
46,75	92%	84%	67%	97%
142,65	78%	100%	100%	93%

Tabelle 39 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Frühgeborenen - Infektionsstatus

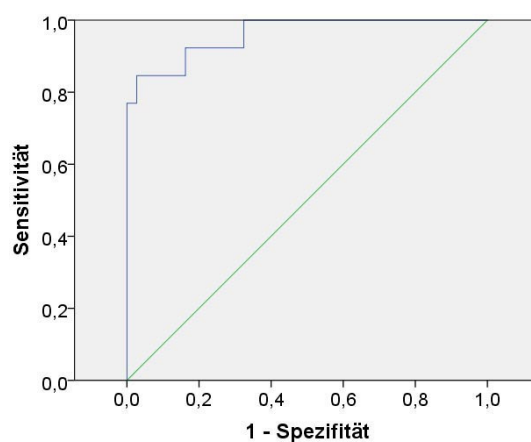


Abbildung 60 ROC-Kurve IL-6-Werte – Infektion (Frühgeborene)

AUC=0,960***

IL-6 als Frühmarker bei einer neonatalen Sepsis von Frühgeborenen

Um auch bei den Frühgeborenen einen Schwellenwert für eine Sepsis definieren zu können, wurden auch diese Gruppe weiter unterteilt.

Bei zwei Patienten lag eine lokale Infektion vor (4%), der mediane IL-6-Wert lag bei 473,7 pg/ml, elf Patienten hatten eine Sepsis (22%) mit einem medianen IL-6-Wert von 259,9 pg/ml (siehe auch Abbildung 61).

IL-6 in pg/ml	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Keine Infektion (n=38)	11,70	3,45	32,30
Infektion (n=2)	473,70	50,20	---
Sepsis (n=11)	259,90	180,60	5 624,00

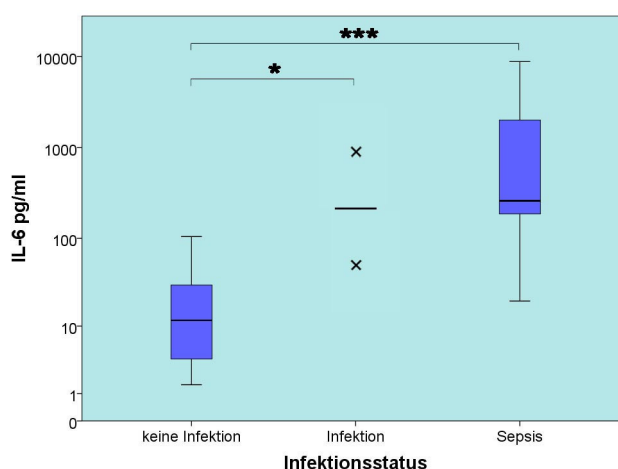


Abbildung 61 Boxplots IL-6-Werte vs. Sepsisstatus (Frühgeborene)

Die anschließende ROC-Analyse (Tabelle 40) ergab folgende Sensitivitäten und Spezifitäten sowie positive und negative prädiktive Werte für die verschiedenen Schwellenwerte. Die Fläche unter der Kurve betrug 0,949 (Abbildung 62).

IL-6 in pg/ml	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV
100,95*	91%	95%	84%	97%
19,00	100%	61%	42%	100%
142,65	82%	97%	89%	95%
3260,60	27%	100%	100%	83%

Tabelle 40 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Frühgeborenen - Sepsis

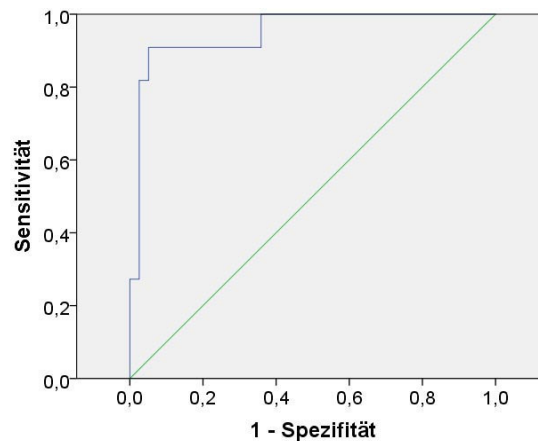


Abbildung 62 ROC-Kurve IL-6-Werte – Sepsis (Frühgeborene)

AUC=0,949***

Vergleich der IL-6-Werte von Früh- und Reifgeborenen

Da bei den Analysen ein deutlicher Unterschied zwischen der Gruppe der Früh- und der Reifgeborenen auffiel, wurden zuletzt die Interleukin-6-Werte von Früh- und Reifgeborenen jeweils mit und ohne Infektion verglichen. Frühgeborene ohne Infektion wiesen die niedrigsten IL-6-Spiegel auf. Reifgeborene ohne Infektion hatten im Vergleich dazu höchst signifikant höhere IL-6-Spiegel. Die IL-6-Spiegel von Früh- und Reifgeborenen mit Infektion unterschieden sich dagegen nicht signifikant, allerdings unterschieden sie sich mindestens signifikant von den IL-6-Werten der Neugeborenen ohne Infektion (siehe auch Abbildung 63).

IL-6 in pg/ml	Median	25. Perzentil	75. Perzentil
Frühgeborene ohne Infektion (n=37)	11,70	3,45	32,30
Frühgeborene mit Infektion (n=13)	259,90	141,50	3 260,60
Reifgeborene ohne Infektion (n=16)	90,10	19,73	150,60
Reifgeborene mit Infektion (n=15)	298,20	72,30	1 864,00

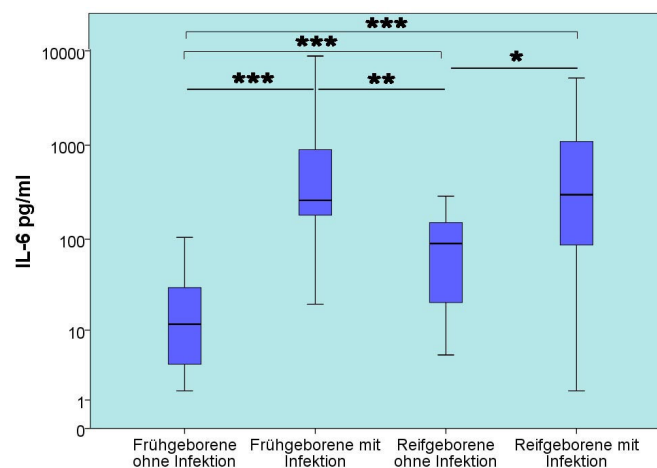


Abbildung 63 Boxplots der IL-6-Werte von Früh- und Reifgeborenen mit und ohne Infektion

2.4 Interpretation der Ergebnisse

2.4.1 Erwachsene

Methodische Aspekte

Das Krankenhaus, in dem die der Studie zugrunde liegenden Daten erhoben wurden, ist ein Krankenhaus der Schwerpunktversorgung des zugehörigen Bundeslandes. Auf der anaesthesiologischen Intensivstation werden internistische, neurologische, gynäkologische, urologische, abdominal-, thorax-, gefäß-, unfall- und neurochirurgische Patienten versorgt. Durch die konsekutive Rekrutierung der Patienten entstand ein repräsentatives Studienkollektiv. Dies ermöglicht eine gute Übertragbarkeit der Ergebnisse. Die Geschlechterverteilung und der Altersdurchschnitt des untersuchten Kollektivs sind mit denen ähnlicher Studien in der Literatur vergleichbar [56, 81, 132, 245, 246], ebenso die mittlere Verweildauer auf der Intensivstation und der gesamte Krankenhausaufenthalt [33, 193]. Auch die Gesamtmortalität von 30%, sowie die Mortalität der Patientenkollektive mit den einzelnen Schweregraden (SIRS 19%, Sepsis 13%, schwere Sepsis 40%, sept. Schock 48%) entspricht weitgehend den Ergebnissen in der Literatur [35, 81, 91, 247-252]. Eine Erklärung für die höhere Mortalität in der Patientengruppe mit SIRS verglichen mit der mit Sepsis könnte der höhere Anteil an postoperativ-chirurgischen Patienten in dieser Gruppe sein (35/43=81% vs. 13/24=54%, Anteil an chirurgischen Patienten unter den Verstorbenen: 88% vs. 67%). Die Grunderkrankungen, SIRS-/Sepsisursachen und die Infektionsrate (65%) des vorliegenden Kollektivs sind ebenfalls vergleichbar mit denen ähnlicher Studien [92, 193, 247, 248, 251-253]. Die zugrundeliegenden Infektionserreger im hier untersuchten Kollektiv sind ebenfalls vergleichbar mit denen anderer Publikationen. Wie in der Literatur beschrieben, überwog auch in der vorliegenden Studie der Anteil an bakteriellen, aeroben Erregern. Einige Untersuchungen anderer Arbeitsgruppen zeigen jedoch einen höheren Anteil an gramnegativen Infektionserregern im Vergleich zum hier untersuchten Kollektiv. Allerdings haben der Anteil an chirurgischen Patienten, die Größe des Krankenhauses in dem die Datenerhebung stattfand, der Zeitpunkt (Jahr) und die geographische Lage einen Einfluss auf das Erregerspektrum auf Intensivstationen [254-260]. Daher sind die zugrundeliegenden Erregerspektren in vielen Studien sehr heterogen [92, 247, 251, 253].

Zu erwähnen ist, dass sich, obwohl es sich eigentlich um ein Patientenkollektiv erwachsener Patienten handelt, die Ergebnisse einer 15jährigen Patientin in dem Datenkollektiv befinden. Dies ist erst nach der Datenerfassung und -auswertung aufgefallen und ist den örtlichen Regelungen zu schulden. Da es sich nur um eine Patientin handelt und gezeigt werden konnte, dass sich Messwerte und Physiologie von Kindern nach der Pubertät und Erwachsenen, das heißt im Alter zwischen 15 und 18 Jahren, nicht unterscheiden, wurden die Daten der Patientin im Datensatz belassen [55, 92, 247, 261, 262].

Diagnostischer Wert der biochemischen Marker

1. CRP-Spiegel

In der vorliegenden Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den CRP-Werten zum Zeitpunkt der Aufnahme auf die Intensivstation von Patienten, die überlebt haben, und denen, die gestorben sind, gezeigt werden. Die Ergebnisse der vorliegenden Untersuchung bestätigen damit die von Tschaikowsky et al., Devran et al., Suprin et al., Barlage et al. und Gros et al. [248, 251, 263-266]. Gros et al. konnten allerdings eine Korrelation zwischen dem CRP-Wert bei Entlassung von der Intensivstation und der Mortalität feststellen. Devran et al. konnten darüber hinaus einen Zusammenhang zwischen dem Überleben und dem CRP-Wert am dritten Tag des ICU-Aufenthalts nachweisen. Suprin et al. konnten tendenziell höhere Werte bei den Patienten feststellen, die nicht überlebt haben, allerdings ergab sich kein signifikanter Unterschied. Im Gegensatz hierzu zeigen einige Studien jedoch einen Zusammenhang zwischen Mortalität und CRP-Werten [30, 91, 108, 193, 267, 268]. Allerdings wurden hier vor allem Patienten mit schwerer Sepsis und septischem Schock untersucht, wohingegen die vorliegende Studie alle Schweregrade der Inflammation beinhaltet.

Während also die Aussage des CRP-Wertes bezüglich der Prognose in der Literatur umstritten ist, zeigen viele Studien einen eindeutigen Zusammenhang zwischen erhöhten CRP-Spiegeln und Infektionen. In der klinischen Praxis wird häufig ein Grenzwert von 10 mg/dl als Hinweis oder zum Ausschluss einer Infektion verwendet. Bei kritisch kranken Patienten liegen die in der Literatur gefundenen Grenzwerte zumeist etwas unter der bereits in der klinischen Praxis etablierten Grenze von 10 mg/dl [250]. Die angegebenen Grenzwerte variieren allerdings von 0,5 mg/dl (Sen. 96%, Spez. 16% PPV 71%, NPV 63%) bis 107 mg/dl (Sen. 39%, Spez. 90%,

AUC 0,75), abhängig von Sensitivität oder Spezifität. Am häufigsten werden 5 mg/dl (Sen. ~90%, Spez. ~70%, PPV ~60%, NPV ~80%) als Grenzwert genannt [24, 56, 117, 246-248, 250, 269]. Lediglich Su et al. haben mit einem Cutoff von 16,5 mg/dl einen höheren Grenzwert gefunden (Sen. 35%, Spez. 98%, PPV 96%, NPV 35%, AUC 0,65) [252]. Auch die Ergebnisse der vorliegenden Studie liegen mit einem Cutoff von 6,8 mg/dl zur Unterscheidung von Infektion und SIRS in diesem Bereich (Sen. 71%, Spez. 62%, PPV 78%, NPV 54%, AUC 0,712 $p < 0,001$).

Bezüglich der Differenzierung von SIRS, Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock ist die Bedeutung des CRP-Werts in der Literatur allerdings ebenfalls umstritten. In der vorliegenden Studie gab es lediglich signifikante Unterschiede der CRP-Werte zwischen SIRS und den schwereren septischen Zuständen (schwere Sepsis & sept. Schock). Die CRP-Spiegel der Patienten mit Sepsis, schwerer Sepsis und septischem Schock wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Einen Widerspruch hierzu bilden die Beobachtungen von Sakr et al. wonach der CRP-Wert in den ersten Tagen eine gute Trennschärfe bezüglich des Schweregrads aufweist [270]. Die Einschränkung bezüglich der Differenzierung der Schweregrade geben auch Tsalik et al. an [56]. Ebenso kamen Lobo et al. zu ähnlichen Ergebnissen, die allerdings nicht nach den Schweregraden der Konsensuskonferenz, sondern nach der Anzahl an Organversagen gerechnet haben [91]. Gros et al. fanden ebenfalls einen signifikanten Unterschied zwischen den CRP-Werten der Patienten mit SIRS oder Sepsis im Vergleich zu denen mit schwerer Sepsis oder septischen Schock [251]. Suprin et al. konnten eine deutliche Korrelation zwischen der Höhe des CRP-Wertes und dem Schweregrad des inflammatorischen/septischen Geschehens nachweisen und so signifikante Unterschiede zwischen den CRP-Werten der einzelnen Schweregrade errechnen [248].

Die Aussage von Ho et al. 2009, dass CRP nicht ausreicht, um zwischen einer bakteriellen, viralen oder fungalen Infektion zu unterscheiden, wird von den hier vorliegenden Daten ebenfalls unterstützt [271]. Allerdings ist die Aussagekraft eingeschränkt, da in der vorliegenden Studie bei keinem Patienten eine reine Virusinfektion nachgewiesen werden konnte. In der vorliegenden Untersuchung konnte keine Korrelation des CRP-Werts mit den verschiedenen Arten von Grunderkrankungen oder SIRS/Sepsis-Ursachen nachgewiesen werden.

Der diagnostische und prognostische Wert von CRP-Spiegeln ist demnach, ausgenommen als Hinweis auf ein infektiöses Geschehen, weiterhin umstritten und

daher eher gering. Als Infektparameter hingegen haben sich CRP-Spiegel gut bewährt.

2. PCT-Spiegel

Ähnlich wie bei Harbarth et al., Ruiz-Alvarez et al., Moretti et al. und Tschaikowsky et al. konnten auch in der vorliegenden Untersuchung keine signifikanten Unterschiede der PCT-Werte der unterschiedlichen Patientengruppen bezüglich der Mortalität gefunden werden [133, 253, 263, 272-274]. In einigen anderen Studien wurde dagegen ein Zusammenhang zwischen Höhe des PCT-Spiegels und der Mortalität gefunden. In diesen Studien wurden jedoch häufig PCT-Werte im Verlauf des ICU-Aufenthaltes gemessen und nicht bei Aufnahme auf die Intensivstation [268, 275-277]. So konnten Meisner et al. bei Aufnahme noch keine Korrelation des PCT-Werts mit dem Überleben feststellen, erst ab dem vierten Tag wiesen die Patienten, die verstarben, höhere PCT-Spiegel auf [109]. Suprin et al. konnten ebenfalls höhere PCT-Spiegel bei nicht-überlebenden Patienten im Vergleich zu Patienten, die überlebten, feststellen (16,6 vs. 30,1 ng/ml). Ein signifikanter Unterschied ergab sich jedoch nicht [248]. Aufgrund dieser heterogenen Daten konnte bisher auch kein Schwellenwert bezüglich des Überlebens definiert werden. Clec'h et al. postulierten einen Schwellenwert von 6 ng/ml, Feng et al. 8,5 ng/ml (Sen. 67%, Spez. 73%, AUC 0,669), Su et al. 2,26ng/ml (Sen. 90%, Spez. 63%, PPV 55%, NPV 86%, AUC 0,789). Wunder et al. fanden einen signifikanten Unterschied der PCT-Werte bei Aufnahme auf die ICU der Patienten, die überlebten, und derer, die verstarben. Einen Schwellenwert konnten sie allerdings nicht berechnen, lediglich feststellen, dass keiner der Patienten, die verstarben, einen PCT-Spiegel unter 2,0 ng/ml hatte [52].

Im Gegensatz zur Mortalität weisen viele Daten in der Literatur auf eine hohe Wertigkeit des PCT-Spiegels als Infektionsnachweis hin. So zeigen zahlreiche Publikationen eine gute Korrelation des PCT-Spiegels mit dem Nachweis einer Infektion [24, 56, 81, 110, 117, 132, 246-248, 253, 272, 274, 278-282]. Allerdings konnte auch hier ein definierter Schwellenwert zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Infektion nicht bestimmt werden, die Angaben schwanken zwischen 0,2 ng/ml (Sen. 77%, Spez. 59%, PPV 80%, NPV 54%) und 2 ng/ml (Sen. 65%, Spez. 70%). Der am häufigsten genannte PCT-Schwellenwert für Infektionen liegt bei 0,5 ng/ml, wie Simon et al., Jones et al. und Tang et al. in ihren Metaanalysen und Reviews berichten, Sensitivitäten, Spezifitäten, PPV und NPV sind allerdings teilweise sehr

unterschiedlich [25, 56, 92, 153]. In dem in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektiv gab es ebenfalls höchst signifikante Unterschiede bezüglich der PCT-Werte von Patienten mit und ohne Infektion. Es ergab sich in diesem Kollektiv somit ein optimaler Schwellenwert von 1,09 ng/ml (Sen. 65%, Spez. 89%, PPV 92%, NPV 58%) zum Nachweis oder Ausschluss einer Infektion. Dieser Wert liegt sehr nah an dem medianen Schwellenwert von PCT von 1,1 ng/ml zum Nachweis bzw. Ausschluss einer Infektion einer aktuellen Metaanalyse von Wacker et al. [62]. Allerdings gibt es auch Berichte von Patienten mit niedrigen PCT-Werten (< 0,5 ng/ml) trotz einer vorliegenden Infektion bzw. Sepsis [24, 249, 281, 283] und von Erhöhungen ohne Vorliegen von Infektionen, z.B. im Zusammenhang mit Autoimmunerkrankungen, Traumata oder großen Operationen [81, 90, 110, 133, 272]. Auch in der vorliegenden Studie gab es sechs Patienten mit einem PCT-Spiegel über 1 ng/ml, bei denen keine Infektion nachgewiesen werden konnte. Alle sechs Patienten hatten zuvor ein schweres Trauma erlitten bzw. befanden sie sich unmittelbar nach einer umfangreichen OP (3x SHT, 3x postop. bei HELLP, Malignom, rupturiertes BAA). Auch gab es 19 Patienten, die trotz eines septischen Erkrankungsbildes bei Aufnahme in die Studie einen PCT-Spiegel kleiner/gleich 0,5 ng/ml aufwiesen. Eine Erklärung könnte sein, dass hier die PCT-Messung in einer sehr frühen Phase des individuellen Krankheitsverlaufs erfolgte, so dass die dokumentierten Messwerte noch vor dem danach folgenden PCT-Anstieg lagen.

Neben Mortalität und Infektion wurde auch die Bedeutung der PCT-Spiegel zur Beurteilung des Schweregrades der Entzündung untersucht. Viele Studien zeigen eine sehr enge Korrelationen zwischen der Höhe des PCT-Spiegels und dem Schweregrad des inflammatorischen/septischen Geschehens [14, 36, 105, 108, 109, 246, 268, 272, 276]. Dies konnte in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Der Procalcitoninwert differenzierte hoch, bzw. höchst signifikant zwischen SIRS und septischen Zuständen. Hierzu ergaben sich folgende Schwellenwerte: SIRS – Sepsis: 0,1 ng/ml, Sepsis – schwere Sepsis: 0,8 ng/ml, schwere Sepsis – sept. Schock: 6,2 ng/ml. Der Schwellenwert zur Unterscheidung SIRS – Sepsis, schwere Sepsis, sept. Schock (Nicht-SIRS) betrug: 0,3 ng/ml. Dies entspricht im Wesentlichen den Schwellenwerten in der Literatur zu SIRS – Nicht-SIRS: Harbarth et al. 1,1 ng/ml, Tsalik et al. 0,5 ng/ml; SIRS – Sepsis: Su et al. 2,1 ng/ml, Feng et al. 0,55 ng/ml, Fu et al. 1,18 ng/ml; keine Sepsis – Sepsis: Gibot et al. 1,55 ng/ml, Angeletti et al. 0,42 ng/ml; Brunkhorst et al.: Sepsis – schwere Sepsis 0,2 ng/ml, schwere

Sepsis – sept. Schock 11,6 ng/ml. Im Gegensatz zu vielen anderen Studien kommen Tang et al. allerdings zu dem Schluss, dass PCT-Spiegel bei kritisch kranken Patienten nicht zur Unterscheidung zwischen einem SIRS und einer Sepsis geeignet sind [25]. Auch bei Suprin et al. unterschieden sich nur die PCT-Werte der Patienten mit einem sept. Schock signifikant von denen der Patienten mit einem SIRS, einer Sepsis oder einer schweren Sepsis. Die Werte der Patienten mit den drei letztgenannten Schweregraden wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen jedoch die These, dass man anhand von PCT-Spiegeln die Schwere der Erkrankung ablesen kann.

Den höchsten diagnostischen Stellenwert der PCT-Spiegel konnte in der vorliegenden Studie aber für den Nachweis bzw. Ausschluss einer Infektion gezeigt werden. Patienten mit infektiösen Grunderkrankungen wiesen im hier untersuchten Kollektiv signifikant höhere PCT-Werte auf als Patienten mit SIRS, d.h. ohne Infektionen. Patienten mit einem SIRS hatten einen medianen PCT-Spiegel unter 0,5 ng/ml, wohingegen Patienten mit einer infektiösen Ursache für die generalisierte Inflammation einen medianen PCT-Wert weit über 1 ng/ml hatten. Besonders hohe Werte konnten bei Patienten mit einem Sepsisherd in der Bauchhöhle (median 11,42 ng/ml) und Patienten mit katheterassoziierten septischen Komplikationen (median 25,16 ng/ml) gemessen werden.

PCT-Spiegel haben folglich einen hohen Wert bei der Diagnostik von Infektionen und zur Einschätzung der kritischen Erkrankung von Patienten auf Intensivstationen. Zur Einschätzung der Prognose sind sie nur eingeschränkt verwendbar.

3. IL-6-Spiegel

Die Bedeutung von IL-6 als Mortalitätsmarker wird in der Literatur kontrovers diskutiert. In einigen Studien konnte nachgewiesen werden, dass ansteigende oder gleichbleibend erhöhte Interleukin-6-Werte mit einer schlechten Prognose assoziiert sind, während Patienten mit niedrigen oder sinkenden IL-6-Spiegeln eine bessere Prognose hatten [68, 150, 152, 160, 246, 284-286]. In Übereinstimmung mit Harbarth et al., Dofferhoff et al., Wunder et al. und Damas et al. [52, 155, 165, 272] zeigten sich in der vorliegenden Studie bezüglich Mortalität keine signifikanten Unterschiede der IL-6-Werte bei Aufnahme der Patienten. Auch Tschaikowski et al. konnten keine Korrelation zwischen den IL-6-Werten der ersten drei Tage und der Mortalität feststellen, allerdings ergaben sich im weiteren Verlauf signifikante Unterschiede

[263]. Oda et al. und Zhou et al. konnten ebenfalls keinen signifikanten Unterschied nachweisen, wobei letztere nur Verbrennungsoffer mit septischen Komplikationen untersucht haben. Bei Oda et al. ergab sich allerdings im Verlauf des ICU-Aufenthalts der Patienten ebenfalls ein signifikanter Unterschied der IL-6-Spiegel der Überlebenden im Vergleich zu denen, die verstorben sind [164, 287]. Harbarth et al. postulieren einen Interleukin-6-Spiegel von über 1000 pg/ml als sicheren Mortalitätsmarker [272]. Eine mögliche Ursache für diese zum Teil widersprüchlichen Ergebnisse in der Literatur könnten unterschiedliche bzw. nicht vergleichbare Patientenkollektive sein. So könnte die prognostische Wertigkeit von IL-6 z.B. abhängig von der Diagnose der Patienten sein, weswegen sich in speziellen oder kleineren Patientenkollektiven ein Zusammenhang zwischen der Höhe der IL-6-Spiegel und der Mortalität ergibt, wohingegen sich in großen, heterogenen Kollektiven kein Zusammenhang nachweisen lässt.

Bezüglich der Wertigkeit als Infektparameter ist die Literatur größtenteils konkordant. Viele Studien belegen die hohe Diskriminationsstärke von Interleukin 6 [33, 56, 132, 191, 246, 288, 289]. Auch in der vorliegenden Studie gab es höchst signifikante Unterschiede bezüglich der IL-6 Werte der Patienten mit und ohne Infektion. Der berechnete optimale Cut-off zum Ausschluss bzw. Nachweis einer Infektion liegt bei 150,65 pg/ml (Sen. 78%, Spez. 68%, PPV 82%, NPV 63%). Diese Daten belegen die hohe Wertigkeit von IL-6 besonders als Frühmarker infektiöser Komplikationen auf Intensivstationen und stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Lichtenstern et al.. Die Ergebnisse sind auch vergleichbar mit denen von Endo et al., Tsalik et al. und Jekarl et al., die Grenzwerte von 100 pg/ml und 74,85 pg/ml fanden.

Die Studien von Harbarth et al., Tsalik et al., Jekarl et al. und anderen zeigen eine positive Korrelation des IL-6-Werts mit der Schwere der Erkrankung und der Organdysfunktion [56, 155, 159, 165, 246, 268, 272, 290]. Einen signifikanten Schwellenwert von IL-6 zur Unterscheidung der Schweregrade der Erkrankung gibt es aber bisher nicht [95, 125, 165, 166]. In den hier vorliegenden Daten differenzierte der IL-6-Wert vor allem den sept. Schock von leichteren Schweregraden (Cut-off schwere Sepsis – sept. Schock: 1170 pg/ml), auch war ein signifikanter Unterschied zwischen den IL-6-Werten der Patienten mit einem SIRS und einer schweren Sepsis zu erkennen. Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen SIRS und Sepsis bzw. zwischen Sepsis und schwerer Sepsis nachgewiesen werden. Die IL-6-Werte der Patienten mit einem SIRS unterschieden sich von den IL-6-Werten aller

Patienten mit infektiösen Schweregraden (= Nicht-SIRS = Sepsis + schwere Sepsis + sept. Schock) hoch signifikant. Der Schwellenwert stimmt mit dem für eine Infektion überein: 150,65 pg/ml. Tsalik et al. geben diesen Cut off bei 100 pg/ml und Harbarth et al. bei 200 pg/ml an. Bei Jekarl liegt der durchschnittliche IL-6-Wert der Patienten mit einem SIRS bei 55,3 +/- 100,9 pg/ml und der mit einem Nicht-SIRS bei 900,1 +/- 1643,4 pg/ml, Cut-off von schwerer Sepsis zu septischem Schock wäre damit 144,9 pg/ml [56, 246, 272].

Bei Patienten mit Infektionen als Grunderkrankung oder Ursache der generalisierten Inflammation wurden in dem vorliegenden Kollektiv tendenziell höhere IL-6-Werte gemessen, ein klarer Unterschied war aber nicht erkennbar. Bei Patienten mit Perforationen des Gastrointestinaltraktes wurden mit mindestens 2000 pg/ml mit weitem Abstand die höchsten IL-6-Werte gemessen. Zusammenfassend zeigen die vorliegenden Daten, dass IL-6-Spiegel bei kritisch kranken Patienten vor allem zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung und der Anwesenheit von Infektionen, nicht jedoch zur Prognoseabschätzung geeignet sind. Zur groben Orientierung kann man davon ausgehen, dass bei Patienten mit einem IL-6-Spiegel < 100 pg/ml das Vorliegen einer Infektion eher unwahrscheinlich ist und Patienten mit einem IL-6-Spiegel über > 1000 pg/ml an einer schwerwiegenden infektiösen Komplikation leiden.

4. Cholesterinspiegel

Eine Vielzahl von Studien zeigt eine Reduktion der zirkulierenden Cholesterinspiegel bei Patienten mit schweren entzündlichen Erkrankungen und in diesem Zusammenhang die diagnostische Bedeutung verminderter Cholesterinspiegel. Bereits 1986 berichteten Alvarez et al. über einen Anstieg des Gesamtcholesterinwertes bei überlebenden und eine Stagnation bei nicht überlebenden Sepsispatienten [182]. Gordon et al. zeigten 1996, dass Patienten auf der Intensivstation grundsätzlich signifikant niedrigere Gesamtcholesterinspiegel hatten als die nicht intensivpflichtigen Kontrollpatienten. Signifikante Unterschiede gab es zwischen Patienten mit und ohne Infektion nur bei den HDL-Cholesterinwerten [291]. Im Jahr 2001 konnten Gordon et al. zeigen, dass Gesamtcholesterinspiegel kleiner 120 mg/dl mit einer schlechten Prognose bei kritisch Kranken assoziiert sind [194]. Diese Korrelation von Überleben und der Höhe des Gesamtcholesterinspiegels wurde von Kumaraswamy et al. bestätigt [292]. Berbee et al. konnten zwar keinen signifikanten

Zusammenhang zwischen dem Gesamtcholesterin und dem Überleben nachweisen, allerdings einen Trend. So hatten Überlebende im Durchschnitt einen Gesamtcholesterin-Spiegel von 122,7 mg/dl, wogegen die Patienten, die verstorben sind, im Mittel nur einen von 85,3 mg/dl aufwiesen. Die mangelnde Signifikanz könnte der geringen Teilnehmerzahl von nur 17 Patienten geschuldet sein [293]. Barlage et al. konnten ebenfalls einen signifikanten Unterschied des Gesamtcholesterins bezüglich des Überlebens nachweisen (93,9 mg/dl vs. 73,6 mg/dl, AUC 0,622) [266], genauso wie Levels et al.: Patienten, die die Sepsis überlebten, hatten im Mittel einen Gesamtcholesterinspiegel von 67,8 +/- 7,4 mg/dl wohingegen die Patienten, die nicht überlebten, im Mittel nur einen von 47,9 +/- 7,8 mg/dl hatten [191]. Auch Dunham et al. berichten über andauernde Hypcholesterinämien der Patienten, die während ihrer Studie verstarben, entgegen ansteigenden Gesamtcholesterinspiegeln der überlebenden Patienten [181]. Gleichfalls dokumentierten Memis et al. Gesamtcholesterinspiegel, die bei nicht überlebenden Patienten stets unter 100 mg/dl lagen (\bar{x} 92,2 +/- 25,1 mg/dl), bei überlebenden über 170 mg/dl (\bar{x} 175,1 +/- 38,6 mg/dl). Als Schwellenwert bezüglich der Prognose gaben sie 120 mg/dl an [193].

Die Gesamtcholesterinwerte der Patienten in der vorliegenden Studie, die nicht überlebten, waren ebenfalls hoch signifikant niedriger, als die der überlebenden. Der mediane Cholesterinwert der Patienten, die verstarben, lag bei Aufnahme auf die ICU bei 74,0 mg/dl, der Cholesterinwert der überlebenden lag bei der Aufnahme bei 105,6 mg/dl. Wurden nur die Patienten mit Infektionen, d.h. mit einer Sepsis, schweren Sepsis oder einem septischen Schock untersucht, lagen diese Gesamtcholesterinwerte sogar noch niedriger: 68,7 mg/dl vs. 94,5 mg/dl, bei Patienten ohne Infektion konnte kein signifikanter Unterschied nachgewiesen werden [294]. Daraus ergaben sich folgende Schwellenwerte: Für das Überleben auf der Intensivstation: 42,6 mg/dl für das Gesamtkollektiv bzw. 74,5 mg/dl für Patienten mit Infektion. Von 10 Patienten lagen Gesamtcholesterinwerte an ihrem Todestag vor. Der mediane Gesamtcholesterinspiegel lag bei 45,6 mg/dl. Ferner gab es lediglich zwei Patienten, die mit einem Cholesterinspiegel von unter 40 mg/dl mindestens die folgenden 28 Tage überlebten. Die 10 Patienten, deren Cholesterinspiegel ebenfalls unter 40 mg/dl gefallen waren, starben innerhalb der nächsten 14 Tage. Mit einem Cholesterinspiegel von unter 50 mg/dl, teilweise auch über mehrere Tage, überlebten dagegen 13 Patienten mindestens weitere 28 Tage. Daraus ergibt sich, dass Patienten mit einem Cholesterinspiegel unter 40 mg/dl nur eine äußerste schlechte

Prognose haben. Giovannini et al. konnten ebenfalls eine inverse Korrelation von Gesamtcholesterinspiegel und Mortalität finden, unabhängig von infektiösen Komplikationen, ebenso Gui et al. [295, 296]. Vermont et al. untersuchten Kinder mit Meningokokkensepsis, welche bei Aufnahme auf die Intensivstation im Schnitt einen Gesamtcholesterinspiegel von 55,7 mg/dl aufwiesen. Bei acht Patienten war laut den Autoren sogar kein LDL-Cholesterin messbar. Die Cholesterinwerte der Überlebenden waren signifikant höher als die Cholesterinwerte der Patienten, die die Sepsis nicht überlebten (62,3 mg/dl vs. 37,8 mg/dl) [297]. Chiarla et al. dokumentierten mit 145 Messungen an acht Patienten im Abstand von acht Stunden sehr genau die entgegengesetzte Kinetik der Gesamtcholesterinspiegel bei überlebenden (ansteigend) bzw. sterbenden (abfallend) Patienten. Sie setzten den Schwellenwert zur Prognose bei 120,7 mg/dl. Außerdem konnten sie eine gute inverse Korrelation der Intensität der akuten Phase Reaktion feststellen [298]. Chiarla et al. beschreiben die Hypcholesterinämie als kumulativen Parameter für den Schweregrad und die Prognose einer schweren Erkrankung und als zusätzlichen negativen Akute Phase Marker. Ebenso verweisen sie darauf, dass die Dynamik des Gesamtcholesterinwerts weit aussagekräftiger ist als ein einzelner Messwert, vor allem eine persistierende Hypcholesterinämie ist mit einer schlechten Prognose assoziiert. Zudem ist die Definition eines exakten Schwellenwertes aufgrund der multifaktoriellen Genese schwierig [192]. Auch Chernow et al. postulieren in ihrem Artikel in Chest 1999, dass der Gesamtcholesterinwert eine der 5 „großen Variablen“ ist (neben Alter, Geschlecht, Immunstatus und nosokomialen/iatrogenen Einflüssen), die das Outcome eines septischen Patienten maßgeblich bestimmen [187]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind folglich überaus konkordant zur aktuellen Literatur. Van Leeuwen et al. konnten in einer Studie an Patienten mit schwerer Sepsis allerdings keinen Zusammenhang zwischen Gesamtcholesterinspiegel und Überleben finden, ebenso konnten auch die Untersuchungen von Lopez-Martinez et al. und Grion et al. keine signifikanten Unterschiede diesbezüglich zeigen [184, 299, 300]. Dies könnte aber dem Design der jeweiligen Studien geschuldet sein (geringe Fallzahl (n=17), Einschlusskriterien und Methodik werden nicht beschrieben).

Auch als Infektparameter scheint das Gesamtcholesterin geeignet. So gab es auch in der vorliegenden Studie hoch signifikante Unterschiede bezüglich des Vorliegens einer Infektion. Der Gesamtcholesterinspiegel lag bei den Patienten mit einer Infektion etwa 40 mg/dl niedriger als bei den Patienten ohne Infektion. Der daraus

errechnete optimale Schwellenwert zur Diagnose einer Infektion liegt damit bei 105,5 mg/dl. Alvarez et al. berichteten schon 1986 über signifikant niedrigere Gesamtcholesterinspiegel bei Patienten mit einer Sepsis. Im Durchschnitt lagen diese bei nur 48,3 +/- 31,2 mg/dl [182]. Chiarla et al. konnten ebenfalls signifikant erniedrigte Gesamtcholesterinspiegel (101,6 +/- 36,6 mg/dl) bei septischen Patienten nachweisen [301]. Khovidhunkit et al., Lopez-Martinez et al. [300, 302] und Levels et al. konnten bei septischen Patienten signifikant erniedrigte Gesamtcholesterinspiegel bei Aufnahme auf die Intensivstation nachweisen (durchschnittlich 59,2 +/- 5,5 mg/dl), welche während des Aufenthaltes sogar noch weiter abfielen. Levels et al. konnten weiterhin einen höchst signifikanten Abfall des Gesamtcholesterinspiegels unter experimentellen Bedingungen nach Lipopolysaccharid-Injektion bei jungen, gesunden Männern messen (174,5 +/- 14,8 mg/dl auf 158,1 +/- 10,1 mg/dl) [191]. Hudgins et al. konnten in einem ähnlichen Experiment, ebenfalls nach LPS-Injektion, bei den Probanden ein signifikantes Absinken des Gesamtcholesterins nachweisen [303]. Leardi et al. konnten im Jahr 2000 nachweisen, dass eine präoperative Hypcholesterinämie das Risiko für eine postoperative Sepsis deutlich erhöht, 72,7% der Patienten mit einem Ausgangsgesamtcholesterin von < 105 mg/dl erlitten postoperativ septische Komplikationen [304]. Allerdings konnten Dunham et al. in ihrer 2003 publizierte Arbeit auch signifikant erniedrigte Gesamtcholesterinspiegel in kritisch kranken Traumapatienten ohne Infektion nachweisen (119 +/- 44 mg/dl vs. 201 +/- 17 mg/dl). Bei einer darauffolgenden Infektion ebenso wie bei einem Multiorganversagen fiel der Gesamtcholesterin-spiegel dann noch weiter ab [181]. Vergleichbare Ergebnisse konnten von Giovannini und Chiarla et al. erhoben werden, die erniedrigte Gesamtcholesterinspiegel nicht nur bei septischen Patienten, sondern auch bei Patienten nach abdominalen Operationen, einem Trauma, nach Blutungen, im Leberversagen oder mit MODS fanden [192, 295]. Iribarren et al. konnten in einer 15jährigen Longitudinalstudie an vornehmlich gesunden Probanden eine inverse Korrelation zwischen der Höhe des Gesamtcholesterinspiegels und dem allgemein Infektionsrisiko feststellen [305]. Aus den vorliegenden Daten und der Literatur ist ersichtlich, dass es einen Zusammenhang zwischen kritischer Erkrankung, insbesondere bei Infektionen, und niedrigem Cholesterinspiegel gibt und dieser diagnostisch verwertet werden kann.

Ebenfalls gibt es Hinweise, dass der Cholesterinspiegel zur Abschätzung der Krankheitsschwere verwendet werden kann. Zwischen den Gruppen mit Schwere-

graden SIRS und Sepsis unterschied sich der Gesamtcholesterinwert der Patienten in der vorliegenden Studie nicht signifikant. Es gab aber einen signifikanten Unterschied zwischen den Gesamtcholesterinwerten der Patienten mit einem SIRS oder einer Sepsis und den Patienten mit einem septischen Schock. So ergab sich ein Cut-off: SIRS – Nicht-SIRS von 105,5 mg/dl gleich dem für das Vorliegen einer Infektion. Kumaraswamy et al. berichten ebenfalls von einer inversen Korrelation der Krankheitsschwere mit der Höhe des Gesamtcholesterinspiegels (Sepsis 131 mg/dl, schwere Sepsis 123 mg/dl, Schock 103 mg/dl). In schweren Fällen septischer Komplikationen konnte sogar ein über fünfzigprozentiger Abfall des Ausgangscholesterinwerts festgestellt werden [292]. Bei den Patienten von Lopez-Martinez et al. war die Hypcholesterinämie bei Patienten mit Multiorganversagen signifikant ausgeprägter als bei Patienten ohne MOF (87 +/- 34 mg/dl vs. 104 +/- 39 mg/dl). Bei einer klinischen Besserung stieg auch der Cholesterinspiegel wieder an. Stagnierte dieser, trat auch keine Besserung ein [306]. In der bereits oben genannten Studie von Vermont et al. wiesen die Patienten mit einem septischen Schock auch signifikant niedrigere Gesamtcholesterinspiegel auf als die Patienten mit einer Sepsis [297]. Fraunberger et al. konnten nachweisen, dass bei Patienten im septischen Schock das Gesamtcholesterin dauerhaft unter 100 mg/dl erniedrigt war und es nur bei Patienten, die den Schock überlebten, wieder anstieg (93,7 +/- 36,5 mg/dl vs. 179,9 +/- 23,1 mg/dl (Kontrollen)) [185]. Chiarla et al. postulieren in ihrem Review 2010, dass am Grad der Hypcholesterinämie die Schwere der Erkrankung abzulesen sei [192]. Besonders niedrig und mit nur einer geringen Spannweite fielen in der vorliegenden Studie die Gesamtcholesterinwerte der Patienten mit einer Perforation oder Obstruktion des Gastrointestinaltrakts (Median 50,0 mg/d), mit einer Pankreatitis (Median 71,1 mg/dl) und einem Bauchaortenaneurysma (Median 68,7 mg/dl) auf. Auch bei den SIRS/Sepsisursachen wiesen die Patientengruppen mit einem „septischen Bauch“ und einem Bauchaortenaneurysma wieder die niedrigsten Cholesterinwerte auf (Median 58,7 mg/dl bzw. 90,4 mg/dl). Weiterhin sehr niedrige Cholesterinwerte (mit einem Median von 74,0 mg/dl) konnten bei Patienten mit einem Wund- oder Weichteilinfekt als Sepsisursache gemessen werden. Die höchsten Cholesterinwerte wiesen dagegen die Patienten mit einer vaskulären Grunderkrankung wie einer intracerebralen Blutung, einem Hirn-, Herz- oder sonstigen Organinfarkt auf. Dies deutet daraufhin, dass schwere entzündliche Erkrankungen mit einer starken Cholesterinsenkung assoziiert sind.

Vergleich des diagnostischen Werts der biochemischen Marker

1. Mortalität

Als einziger biochemischer Marker bezüglich der Mortalität eignet sich nach den Ergebnissen dieser Studie der Cholesterinspiegel, wohingegen weder bei den CRP-, noch den PCT- oder den IL-6-Werten der untersuchten Patienten ein signifikanter Unterschied bezüglich der ICU-Mortalität festgestellt werden konnte. Bei Patienten, die keine Infektion, also nur ein SIRS hatten, unterschieden sich die Cholesterinspiegel zwischen der Patientengruppe, die überlebt hat, und derer, die verstorben ist, ebenfalls nicht.

In den ROC-Analysen bezüglich der ICU-Mortalität waren sowohl die AUC des Gesamtkollektivs als auch die AUC der Messwerte von Patienten mit Infektionen mit 0,656 bzw. 0,7 hoch signifikant. In der Literatur finden sich wenige vergleichende Studien bezüglich dem prognostischen Wert der untersuchten Marker. Andaluz-Ojeda et al. attestieren IL-6-Spiegeln in Kombination mit IL-8- und IL-10-Spiegeln eine extrem präzise Mortalitätsprognose bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischem Schock [68]. In einer sehr frühen Phase der Erkrankung ist die Höhe der IL-6-Konzentration aussagekräftiger als die der PCT- oder CRP-Konzentration [152]. Dies bestätigt ein Studie von Memis et al. bei Patienten mit schwerer Sepsis, in der sich sehr gute, ähnliche prognostische Werte für CRP- und Gesamtcholesterinspiegel ergaben, wobei die AUC der Cholesterinspiegel mit 0,987 geringfügig besser war als die der CRP-Spiegel 0,947 (CRP: Sen. 97,6%, Spez. 80%, Cholesterin: Sen. 97,6%, Spez. 100%) [193].

In der vorliegenden Studie lag die Mortalität der Patienten mit einem SIRS mit 18,6% über der Mortalität der Patienten mit einer Sepsis (12,5%). Eine wahrscheinliche Erklärung dafür ist, dass der Anteil an postoperativ-chirurgischen Patienten in der Gruppe der Patienten mit einem SIRS deutlich höher lag als in der Gruppe mit einer Sepsis (35/43=81% vs. 13/24=54%, Anteil an chirurgischen Patienten unter den Verstorbenen: 88% vs. 67%).

2. Infektion

Tsalik et al. konnten zeigen, dass der PCT-Spiegel (AUC 0,78) als Biomarker für Bakteriämien (SIRS vs. Sepsis) dem CRP-Spiegel (AUC 0,67) und IL-6-Spiegel (AUC 0,7) überlegen ist. Zu diesem Ergebnis kommen auch Patil et al. mit einer AUC von 0,78 für PCT-Spiegel und einer AUC von 0,64 für CRP-Spiegel sowie Fu et al.

mit einer AUC von 0,919 für PCT-Spiegel und einer AUC von 0,755 für CRP-Spiegel bzw. 0,786 für IL-6-Spiegel. Tsalik et al. kommen aber zu dem Schluss, dass jeder Marker einzeln zu wenig diskriminiert, um als diagnostischer Einzelparameter verwendet werden zu können. Auch eine Kombination der Marker zeigt keine bessere diagnostische Aussage [56, 307, 308]. Ugarte et al. schlussfolgern, dass PCT-Spiegel alleine CRP-Spiegeln in der Infektionsdiagnostik bei kritisch kranken Patienten nicht überlegen sind, die Kombination beider Marker die Präzision aber verbessert. Zu dem gleichen Ergebnis kommen Kofoed et al.: Sen. 86% für CRP vs. 80% für PCT, Spez. 60% vs. 58%, AUC 0,81 vs. 0,72) [56, 117, 247, 307, 308]. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von Suprin et al., welche ebenfalls postulieren, dass der CRP-Spiegel als Biomarker für eine Infektion dem PCT-Spiegel überlegen ist. Insgesamt hat aber die klinische Beurteilung der Patienten eine bessere Aussagekraft als die der Biomarker [248]. Im Gegensatz hierzu postulieren Moretti et al. allerdings, dass der PCT-Wert dem CRP-Wert zur Infektionsdiagnostik überlegen ist (AUC 0,932 vs. 0,827). Die Metaanalyse von Simon et al. stellt den PCT-Wert als überlegenen Biomarker im Vergleich zu Interleukin-6- und CRP-Wert heraus (Sen. 85% vs. 78%, Spez. 83% vs. 60%) [92]. Uzzan et al. kommen in ihrer Metaanalyse zu dem Schluss, dass der PCT-Spiegel ein guter Marker für die Diagnose einer Sepsis und einer Infektion, und dem CRP-Spiegel überlegen ist (Sen. 42-100% vs. 35-100%, Spez. 48-100% vs. 18-85%) [81]. Zu diesem Schluss kommt auch Riedel in seinem Review 2012 [309]. Die soeben genannten Ergebnissen sind kongruent mit den Feststellungen, dass CRP-Werte im Vergleich zu den anderen Markern stark zeitverzögert reagieren [82, 83, 303] und auch nach Infektionen lange erhöht bleiben [109]. Bei Patienten denen es besser geht, fällt der CRP-Spiegel jedoch auch wieder [250]. Konträr dazu stehen die Ergebnisse von Tang et al. und Jones et al., die dem PCT-Spiegel nur einen moderaten diagnostischen Wert bescheinigen, seine klinische Bedeutung für überschätzt halten (Publication Bias) und dessen routinemäßige Messung nicht empfehlen [25, 261]. Laut der Metaanalyse von Jones et al. ist der PCT-Wert im ambulanten Bereich den etablierten Entzündungsparametern wie Leukozyten- oder CRP-Wert nicht überlegen und die routinemäßige Messung nur zum Zwecke der Forschung sinnvoll bzw. in Kombination mit bzw. als Ergänzung zu den Routineparametern [261]. Bei einer Infektion unter experimentellen Bedingungen, d.h. nach der Injektion von LPS, steigt der IL-6-Spiegel deutlich schneller an als der CRP-Spiegel [303]. In einer Studie von

Harbarth et al. bei kritisch kranken Patienten übertrifft der PCT-Spiegel jedoch auch die diagnostische Wertigkeit von IL-6-Spiegeln (Sen. 97% vs. 67%, Spez. 78% vs. 72%, AUC 0,92 vs. 0,75) [272]. Es zeigt sich folglich eine deutliche Abhängigkeit der diagnostischen Aussagekraft der biochemischen Marker von der Situation in welcher sie genutzt werden.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie sind kongruent zu der Mehrheit der publizierten Ergebnisse, wonach der PCT-Spiegel den anderen hier untersuchten Markern im diagnostischen Wert bezüglich einer Infektion bei kritisch kranken Patienten überlegen ist. Die AUC bezüglich der Infektionsdiagnostik aller vier Marker im untersuchten Gesamtkollektiv waren höchst signifikant (CRP 0,712, PCT 0,847, IL-6 0,768, Cholesterin 0,695). Den höchsten positiven prädiktiven Wert erreichte aber PCT (92%), den höchsten negativen prädiktiven Werte allerdings IL-6 (63%). Diese Ergebnisse bestätigen folglich den hohen Wert des PCT-Spiegels zur Diagnose einer Infektion und den hohen diagnostischen Wert des IL-6-Spiegels als Frühmarker für infektiöse Komplikationen.

Vergleichende Studien zwischen Gesamtcholesterin und den übrigen Markern als Infektparameter bei kritisch Kranken wurden in der Literatur nicht gefunden.

Eine Messung von PCT- und IL-6-Konzentrationen zur Infektionsdiagnostik bei kritisch Kranken ist folglich sicher empfehlenswert. Auch die Messung von CRP- und Cholesterinspiegeln kann zur genaueren Diagnostik sinnvoll sein, wobei noch weitere vergleichende Studien zum diagnostischen Wert des Cholesterinspiegels wünschenswert sind.

Art und Eigenschaften der Infektionserreger

Anders als bei anderen Studien konnte in dieser Studie bei keinem untersuchten Marker ein signifikanter Unterschied zwischen bakteriellen oder fungalen Infektionserregern nachgewiesen werden. Mangels Patienten mit Virusinfektionen konnte dieser bedeutende Aspekt, ob mittels der untersuchten Marker eine Unterscheidung zwischen viralen und bakteriellen Infektionen möglich ist, nicht erörtert werden. Auch Ho et al. kamen zu dem Ergebnis, dass der CRP-Wert nicht ausreicht um zwischen einer bakteriellen, viralen oder fungalen Infektion zu unterscheiden [271]. Laut einigen Studien ist diese Differenzierung mit Hilfe des PCT-Wertes aber durchaus möglich [92, 130, 288]. Des Weiteren zeigte sich auch kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Höhe der untersuchten Marker und

dem Gramfärbungsverhalten oder der Sauerstoffabhängigkeit. Auch Sakr et al. [270] und Ugarte et al. [247] kamen in ihren Veröffentlichungen diesbezüglich zu dem Ergebnis, dass die Höhe des PCT-Wertes nicht in Zusammenhang mit dem Gramverhalten der möglichen Infektionserreger steht. Brodska et al. [310] fanden allerdings in ihrer retrospektiven Untersuchung deutlich höhere PCT-Werte bei den Patienten mit Infektionen durch gramnegative Bakterien verglichen mit denen mit Infektionen durch grampositive Bakterien oder Pilze. Bei der Höhe der CRP-Werte ergaben sich aber auch bei Brodska et al. keine signifikanten Unterschiede. Auch Patil et al. kommen in ihrer Studie zu dem Ergebnis, dass Patienten, bei denen Infektionen gramnegativer Bakterien nachgewiesen wurden, tendenziell höhere PCT-Werte aufweisen, einen signifikanten Unterschied zu denen der Patienten mit Infektionen grampositiver Bakterien gab es aber nicht [308]. Becker et al. bestätigen in ihrem Review 2008 ebenfalls eine unklare Ergebnislage, da einige Arbeitsgruppen signifikante Unterschiede fänden, andere wiederum nicht [120]. Wie Reinhart et al. in ihrem Review 2012 bereits zusammenfassten, ist die Literatur bezüglich PCT-Werten bei Pilzinfektionen spärlich und widersprüchlich. Da auch in der vorliegenden Studie Patienten mit reinen Pilzinfektionen selten waren, konnte dieser Punkt ebenfalls nicht hinreichend beleuchtet werden [14]. Auch in der Surviving Sepsis Campaign wird der PCT-Spiegel nicht zur Diagnostik von Pilzinfektion empfohlen [311]. Die Höhe des Gesamtcholesterinwerts betreffend kommen Alvarez et al. ebenfalls zu dem Ergebnis, dass das Gramverhalten der Infektionserreger keinen Einfluss hat [182]. Somit kann aus den vorliegenden Studien keine diagnostische Bedeutung der gemessenen Parameter zu Art und Eigenschaften von Infektionserregern abgeleitet werden.

3. Schweregrad der inflammatorischen Reaktion

Bei einer zusammenfassenden Betrachtung aller Patienten des hier untersuchten Kollektivs mit einem SIRS gegen alle Patienten mit Infektionen ergaben sich für alle vier Marker höchst signifikante AUC (CRP 0,713, PCT 0,831, IL-6 0,752, Cholesterin 0,695). Der höchste positive und negative prädiktive Wert lag jedoch mit 71% bzw. 83% für PCT-Spiegel vor. Patienten mit einer Sepsis und Patienten mit einem SIRS konnten lediglich anhand der PCT-Werte differenziert werden (AUC 0,729). Die Unterscheidung einer Sepsis von einer schweren Sepsis gelang mittels PCT- und Cholesterinspiegeln (AUC 0,758 bzw. 0,719), wobei Cholesterinspiegel mit 81% den

höheren PPV zur Diagnose einer schweren Sepsis, PCT-Spiegel mit 94% den höheren NPV zum Ausschluss einer schweren Sepsis aufwiesen. Zur Differenzierung einer schweren Sepsis von einem septischen Schock lagen signifikante Ergebnisse für Cholesterin (PPV 77%, NPV 70%) und hoch signifikante Ergebnisse für IL-6 (PPV 83%, NPV 87%) vor (AUC 0,672 bzw. 0,781). Somit kann zur Beurteilung des Schweregrades die Messung aller vier Parameter empfohlen werden.

Es gibt nur wenige und wenig einheitliche Studien, in denen eine Unterscheidung der Schweregrade nach der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz anhand verschiedener Biomarker vergleichend untersucht wurde. Zur expliziten Unterscheidung der Schweregrade anhand des Gesamtcholesterinwertes konnte keine Literatur gefunden werden. In der vorliegenden Studie kann nun erstmals gezeigt werden, dass Cholesterin grundsätzlich ein brauchbarer Marker zur Einschätzung der Schwere einer kritischen Erkrankung zu sein scheint (siehe Seite 58ff.).

Den Ergebnissen von Brunkhorst et al. und Kim et al. zufolge kann man anhand von PCT-Spiegeln, im Gegensatz zu CRP-Spiegeln, eine schwere Sepsis von einem septischen Schock unterscheiden [105]. Auch dem IL-6-Spiegel ist der PCT-Spiegel nach Meinung von Harbarth et al. überlegen [272]. Dem widersprechen die Ergebnisse von Tsalik et al., wonach die Höhe des Spiegels von CRP, PCT oder IL-6 nicht mit dem Schweregrad der inflammatorischen Reaktion korreliert [56]. Suprin et al. dagegen geben an, dass der CRP-Wert zur Unterscheidung des Schweregrads dem PCT-Wert überlegen ist [248]. In mehreren Untersuchungen an Patienten in der Notaufnahme bzw. bei ambulant erworbenen Pneumonien hat sich laut Liv et al. der PCT-Wert mit einer AUC von 0,808 dem CRP-Wert mit einer AUC von 0,262 als überlegen gezeigt [312]. Laut Mamani et al. ist CRP zur Diagnose einer Sepsis als alleiniger Marker nicht geeignet in Kombination mit anderen Markern kann es aber deren Spezifität und Sensitivität verbessern [54]. Somit kann zur Beurteilung des Schweregrades die Messung von allen vier Parametern empfohlen werden.

4. Liegedauer

Bei den hier untersuchten Patienten konnte keine Korrelation zwischen den PCT-, IL-6- oder Gesamtcholesterinwerten mit der Liegedauer auf der Intensivstation festgestellt werden. In Übereinstimmung mit den Ergebnissen von Tsalik et al. korrelierte in der vorliegenden Studie lediglich der CRP-Wert bei Aufnahme signifikant aber sehr schwach mit der Dauer des Intensivaufenthaltes [56]. Weitere Angaben diesbezüglich sind in der Literatur nicht zu finden.

Zusammenhang von Grunderkrankung, SIRS-/Sepsisursache und Schweregrad

Patienten mit einem Malignom, einem Schädel-Hirn-Trauma, einem Trauma oder einem Infarkt als Grunderkrankung litten am häufigsten unter einem SIRS. Gerade bei Malignomen traten aber auch schwerere inflammatorische Reaktionen auf. Im Zusammenhang mit Perforationen oder Obstruktionen des Gastrointestinaltrakts, Infektionen und Stoffwechselstörungen, wie z.B. einem akuten Nierenversagen, trat dagegen am häufigsten, aber nicht ausschließlich, ein septischer Schock auf.

Die häufigste Ursache für ein SIRS war eine vorangegangene Operation (15), gefolgt von einem Schädel-Hirn-Trauma (8) und einer überlebten Reanimation (5). Die häufigste Ursache für eine Sepsis oder eine schwere Sepsis war mit weitem Abstand eine Pneumonie (18/24 bzw. 9/15). Die Patienten, bei denen eine Pankreatitis der Auslöser der systemischen Inflammation war, litten ebenfalls an einer schweren Sepsis. Einem septischen Schock lag zumeist (19) eine Perforation oder andauernde Obstruktion des Gastrointestinaltraktes zu Grunde. Weiter zusammengefasst war ein septisches Geschehen in der Bauchhöhle der Patienten für die Hälfte aller septischen Schocks ursächlich (20/40). Gut ein weiteres Drittel (15/40) der septischen Schocks wurde von einer Pneumonie hervorgerufen.

Patienten mit Pneumonien und abdominelle Infektionen sind somit als Hochrisikopatienten für schwerwiegende septische Komplikationen zu sehen. Eine engmaschigere Überwachung und frühzeitige, aggressivere bzw. eskalierende (Antibiotika-)Therapie ist bei dieser Patientengruppe möglicherweise von Vorteil. Bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma, nach Reanimationen oder komplikationslosen Operationen kann hingegen eher abgewartet werden.

Diagnostische Bedeutung der SIRS-Kriterien

Die Anzahl an positiven SIRS-Kriterien korrelierte in dieser Untersuchung weder mit der Schwere der Entzündungsreaktion noch steht eine spezifische Kombination erfüllter SIRS-Kriterien im Zusammenhang mit einem Schweregrad. Allerdings wurden zwei oder drei der vier SIRS-Kriterien signifikant häufiger erfüllt als alle vier Kriterien. Dies berichteten auch Mica et al. [313].

Auch korrelierte die Höhe der Spiegel der Entzündungsmarker nicht mit der Anzahl oder der Art der erfüllten SIRS-Kriterien. Die Interleukin-6-Werte der Patienten die bei Aufnahme in die Studie alle vier SIRS-Kriterien erfüllten waren allerdings signifikant höher als die der Patienten, die nur zwei Kriterien erfüllten. Cénaud et al. berichten in ihrer Publikation 2004 von einem signifikanten Anstieg der PCT-Spiegel der Patienten koinzident mit dem Erfüllen weiterer SIRS-Kriterien. Auch für IL-6- und CRP-Spiegel war ein Trend zu erkennen, welcher sich aber nicht statistisch belegen ließ [187].

Die diagnostische Bedeutung der SIRS-Kriterien kann folglich als eher gering betrachtet werden. Bei Patienten, die alle vier Kriterien erfüllen, handelt es sich alleine durch das klinische Erscheinungsbild um schwer kranke Patienten. Dass diese Gruppe signifikant höhere IL-6-Spiegel aufweist, unterstützt die bereits oben genannten Ergebnisse, dass IL-6 ein sehr guter Marker für schwerwiegende infektiöse Komplikationen und die Schwere der Erkrankung ist.

Veränderungen der untersuchten Marker im Verlauf

In der vorliegenden Untersuchung konnten einige signifikante Veränderungen der Plasmaspiegel der untersuchten Marker vor und nach einer für Therapie und Prognose bedeutenden Veränderung gezeigt werden. So war bereits zwei Tage vor der klinischen Manifestation einer Infektion ein signifikanter Anstieg der CRP-Spiegel (median 27,9 mg/l bzw. 35%) der Patienten nachweisbar. Vom Vortag auf den Tag der Manifestation der Infektion kam es, zusätzlich zu einem weiteren signifikanten CRP-Anstieg (median 64 mg/l bzw. 75%), zu einem höchst signifikanten, sprunghaften Anstieg der Interleukin-6-Spiegel (median 562 pg/ml bzw. 217%). Diese Ergebnisse bestätigen den hohen diagnostischen Wert von IL-6- und CRP-Spiegeln für den Nachweis bzw. Ausschluss von Infektionen. Auch konnte ein (höchst) signifikanter Abfall der Cholesterinspiegel vom Vortag auf den Tag der Manifestation einer klinischen Verschlechterung (median 10,3 mg/dl bzw. 11,6%) und

eines klinischen Ereignisses (median 8,5 mg/dl bzw. 9,6%) nachgewiesen werden. Dies unterstreicht die Wertigkeit von Cholesterin als allgemeinen Prognoseparameter. Vom Vortag auf den Tag der Manifestation eines relevanten klinischen Ereignisses, z.B. einer Kathetersepsis (vollständige Definition siehe Seite 29), konnte ein höchst signifikanter Anstieg der Interleukin-6-Spiegel (median 83,70 pg/ml bzw. 155%) nachgewiesen werden. Dies und der sprunghafte Anstieg des IL-6-Plasmaspiegels vor der Manifestation unterstreicht die Wertigkeit des IL-6 als Frühmarker. Auch Untersuchungen von Welsch et al., Pova et al. und van Genderen et al. zeigen, dass die Höhe des CRP-Spiegels mit postoperativen Komplikationen assoziiert ist [314-316]. Laut Lichtenstern et al. ist IL-6 gut als Frühmarker für Komplikationen geeignet [268]. Über die Wertigkeit von Cholesterinspiegeln als Diagnose- bzw. Prognoseparameter im Verlauf ist in der Literatur bisher nichts bekannt. Ebenfalls existieren keine vergleichbaren Studien über den exakten Verlauf der Plasmaspiegel vor Komplikationen. Bei den Verläufen der Patienten, die während den Messungen noch auf der Intensivstation verstorben sind, konnte zu keinem Messzeitpunkt eine signifikante Entwicklung der einzelnen Marker, die auf den nahen Tod der Patienten hinweisen könnten, herausgearbeitet werden. Eine mögliche Erklärung könnte hier die geringe Anzahl der Patienten und das damit schwierig zu erreichende Signifikanzniveau sein.

Ebenfalls wurde der Einfluss therapeutischer Maßnahmen, wie z.B. einer Operation (vollständige Definition siehe Seite 29), auf die Spiegel der untersuchten Marker analysiert. Nach einer therapeutischen Maßnahme kam es zu einem erst hoch, dann höchst signifikanten Abfall der IL-6-Spiegel (median -95,42 pg/ml bzw. -47%, dann median -61,5 pg/ml bzw. -35,9%), ferner zu einem signifikanten Anstieg der CRP-Spiegel am Folgetag (median 20,8 mg/l bzw. -13,3%). Außerdem sanken die PCT-Spiegel am 2. Tag danach hoch signifikant (median -0,27 ng/ml bzw. -24,7%) und die Cholesterinspiegel stiegen signifikant (median 4,83 mg/dl bzw. 3,1%). Dies zeigt, dass die untersuchten Marker grundsätzlich auch zum Erfolgsmonitoring nach einer Therapiemaßnahme genutzt werden können, bzw. dass auf Verfälschungen der Plasmaspiegel durch therapeutische Maßnahmen im Rahmen der diagnostischen Nutzung der Marker, v.a. bei CRP-Spiegeln, geachtet werden sollte.

Ein wichtiger Aspekt bezüglich des Therapiemonitorings bleibt auch der Einfluss einer Antibiotikatherapie auf die untersuchten Marker und vice versa. Nach der Verstärkung einer Antibiose kam es zuerst zu hoch, dann höchst signifikanten

Abfällen der PCT-Spiegel (median -0,24 ng/ml bzw. -29,1%, dann median -0,57 ng/ml bzw. -29,5%), bzw. höchst signifikanten und dann signifikanten Abfällen der IL-6-Spiegel (median -47,27 pg/ml bzw. -32,3%, dann median -26,91 pg/ml bzw. -30,2%). Am 2. Folgetag konnte zusätzlich ein signifikanter Anstieg der Cholesterinspiegel (median 3,1 mg/dl bzw. 6%) beobachtet werden. Nach der laborgesteuerten Reduktion der Antibiose (Definition siehe Seite 30ff.), kam es am Folgetag zu einem hochsignifikanten Abfall der PCT-Spiegel (median -0,26 ng/ml bzw. -29,8%) und am 2. Tag zu einem signifikanten Anstieg der Cholesterinspiegel (median 21,20 mg/dl bzw. 14,7%). Auch hier eignen sich die Marker folglich zur Erfolgskontrolle.

Laut der Metaanalyse von Schuetz et al. verschlechtert eine PCT-gesteuerte Reduktion der Antibiose das Outcome nicht, sondern reduziert die applizierte Antibiotikadosis pro Patient und die Dauer des Intensivaufenthaltes. Eine PCT-gesteuerte Eskalation der Antibiotikatherapie verschlechtert das Outcome dagegen deutlich [130]. Auswirkungen der laborgesteuerten Therapieänderung auf die Mortalität wurden in der vorliegenden Studie allerdings nicht untersucht. Auch Studien von Kopterides et al., Bouadma et al. und Li et al. kommen zu Ergebnissen, wonach eine PCT-gesteuerte Reduktion vertretbar seien. Nobre et al., Hochreiter et al. konnten zeigen, dass eine PCT-gesteuerte Antibiotikatherapie ohne negative Auswirkungen die Dauer des Intensivaufenthaltes verkürzt, ggf. ebenfalls die Dauer der Antibiotikaapplikation. In den Studien von Schroeder et al. und Stolz et al. konnte mittels PCT-Steuerung die Dauer der Antibiotikatherapie ebenfalls ohne negative Konsequenzen verkürzt werden. Auch in den Guidelines zur Behandlung einer Sepsis wird dieses Vorgehen empfohlen [311, 317-324].

Die finanziellen Ausmaße des unüberlegten Antibiotikaeinsatzes und die Notwendigkeit der gezielteren Antibiotikatherapie legt die Studie von Roberts et al. dar [325]. Ebenfalls beleuchtet Heyland in seinem Review die Schwierigkeit der Kosten-Nutzen-Analyse der PCT-gesteuerten Antibiotikatherapie [326].

Reinhart et al. empfehlen den Beginn einer antibiotischen Therapie ab einem PCT-Wert zwischen 0,25 und 0,5ng/ml, Jekarl et al. ab 0,4 ng/ml [246, 327].

Mögliche Einflussgrößen

Es konnten weder signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen der Patienten mit und ohne immunmodulatorischer Steroidtherapie noch zwischen den Werten der Patienten mit und ohne Nierenersatzverfahren festgestellt werden. Diese Ergebnisse decken sich mit denen von de Kruif et al. und Mueller et al. die unter experimentellen Bedingungen nachweisen konnten, dass die Höhe des PCT-Spiegels unbeeinflusst von einer Prednisolongabe bleibt [328, 329]. Auch Pova et al., Sakr et al. und Herrmann et al. konnten für CRP, PCT und IL-6 zeigen, dass die Marker unabhängig von einer Neutropenie aussagekräftig sind [163, 270, 314]. Bezüglich Nierenersatzverfahren berichtet Riedel in seinem Review 2012, dass PCT-Spiegel im Gegensatz zu CRP-Spiegeln auch bei Patienten mit Nierenersatzverfahren ein geeigneter Marker für inflammatorische Komplikationen sind [309].

Zwischen Patienten mit einem SIRS, die Blutprodukte erhalten hatten, und Patienten, die keine Blutprodukte erhalten hatten, zeigten sich allerdings signifikante bis höchst signifikante Unterschiede. Die 14 Patienten mit einem SIRS, die Blutprodukte erhalten hatten, wiesen hoch signifikant höhere IL-6-Spiegel auf als solche, die keine Transfusionen bekommen hatten. Auch die CRP- und Cholesterinwerte der Patientengruppen wiesen einen signifikanten bzw. hoch signifikanten Unterschied auf. Allerdings waren die CRP- und Cholesterinspiegel der Patienten mit einem SIRS und erhaltenen Blutprodukten signifikant niedriger als diese der Patienten ohne Transfusionen. Erklärungen hierfür könnten Verdünnungseffekte sein, diese erklären aber nicht die höheren IL-6-Spiegel. Eine wahrscheinlichere Erklärung ist eine schwerere Grunderkrankung, welche die höheren IL-6- und niedrigeren Cholesterinspiegel erklärt. Die Kinetik der CRP-Spiegel ist hier, wie oben ausführlich beschrieben, möglicherweise langsamer. Bezüglich der übrigen Schweregrade gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den Patienten, die Blutprodukte erhalten hatten, und jenen, die keine erhalten hatten. Zwischen den PCT-Werten der Gruppen mit und ohne Transfusion konnte unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung kein signifikanter Unterschied festgestellt werden.

2.4.2 Fazit - Diagnostische Bedeutung der biochemischen Marker für Erwachsene

Mit der Erkenntnis: "Except on few occasions, the patient appears to die from the body's response to infection rather than from the infection." beschrieb Sir William Osler [330] die Pathophysiologie der Sepsis im weitesten Sinne, soweit sie bis heute bekannt ist [6, 7, 331]. Damit war der Grundstein gelegt, durch weitere Forschung Methoden zu entwickeln und Marker zu entdecken, um eine Sepsis und später auch ein SIRS möglich schnell zu erkennen und zu behandeln. Mehr als 100 Jahre später scheint die Aussage von Niccolò Machiavelli aus dem Jahr 1513 „... in the beginning of the malady it is easy to cure but difficult to detect, but in the course of time, not having been either detected or treated in the beginning, it becomes easy to detect but difficult to cure.“ [332] jedoch immer noch zu gelten. Bis heute konnte keine sensitive und spezifische Diagnostik zur frühen und zuverlässigen Detektion eines inflammatorischen oder septischen Geschehens entwickelt werden [14, 46, 53, 331]. Einige bereits bekannte Sachverhalte können in der vorliegenden Studie bestätigt werden. Sowohl CRP- als auch PCT-, IL-6- und Cholesterinspiegel haben einen diagnostischen und/oder prognostischen Wert bei kritisch Kranken, jedoch ist keiner der untersuchten Parameter alleine ausreichend, da zu jedem Parameter Berichte über Anstiege bzw. Abfälle nicht infektiöser Ursache wie Traumata, Blutungen oder Organdysfunktionen existieren und alleine damit eine hohe Spezifität nicht mehr gegeben sein kann [192]. Dazu liegen zu jedem Parameter, selbst zum diagnostischen Wert des PCT-Spiegels bei Infektionen, widersprüchliche Studienergebnisse vor und es gibt immer eine Überlappungszone, so dass in großen Kollektiven zwar signifikante Unterschiede nachgewiesen werden können, bei der individuellen Diagnostik eines einzigen Patienten aber oft keine klinisch relevante Aussage getroffen werden kann [120]. Um Diagnostik und Therapie zu verbessern, müssen noch präzisere und spezifischere Definitionen der einzelnen Krankheitsbilder erarbeitet werden [14, 120, 331]. Auch Marshall et al. fordern in ihrem Review „Biomarkers for Sepsis“ eine detaillierte und spezifischere Auseinandersetzung, Untersuchung und Klassifizierung der Krankheitsbilder, da die genaue Pathophysiologie auch heute noch zum Teil zu unbekannt ist [8]. Einen ähnlichen Standpunkt vertreten auch Tsalik et al. [9]. Es wird wohl nicht möglich sein, für solch komplexe Prozesse, wie sie bei einem SIRS, einer Sepsis, einer schweren Sepsis

oder gar einem septischen Schock ablaufen, einen einzelnen Marker zu finden, der alle Aspekte, die mit einer solchen Erkrankung zusammenhängen, adäquat abbildet und befriedigend klärt [14, 62, 268, 333]. Noch schwieriger erscheint es eine Aussage durch eine einzelne Messung – eine Momentaufnahme des Geschehens – zu erreichen. Bereits seit einigen Jahren gibt es Hinweise, dass serielle Messungen und Verlaufsbeobachtungen, unabhängig von einzelnen Markern, die Aussage verbessern können [56, 91, 94, 120, 193, 334-336]. Dies gilt insbesondere für PCT-Messungen [272, 282, 337].

Wichtige Aufgabe wird in naher Zukunft sein, neben präzisierten Definitionen, möglichst sensitive und spezifische Marker-Kombinationen oder Scores zu finden, ähnlich wie sie bereits in anderen Bereichen, z.B. der Diagnose von Leberfunktionsstörungen [338], Brustkrebs [339] oder kardiovaskulären Erkrankungen [340] etabliert sind. Bereits jetzt gibt es Studien, die einen deutlichen Vorteil in der Diagnostik bei der Verwendung von Marker-Kombinationen zeigen [46, 56, 68, 69, 117, 120, 121].

Ein besonderes Augenmerk sollte hier auch auf die Berücksichtigung von interindividuell ganz unterschiedlichen Reaktionen auf einen inflammatorischen Reiz und im Besonderen auf das Immunmonitoring der einzelnen Patienten im Verlauf der Erkrankung gelegt werden [7, 120]. Die Arbeit von Clec'h et al. 2006 zeigt mögliche Unterschiede von Patienten, deren septisches Geschehen internistischer bzw. chirurgischer Genese ist [341]. Die Metaanalyse von Wacker et al. bestätigt dies zum Teil, mit dem Ergebnis, dass der PCT-Spiegel einen höheren diagnostischen Wert bei chirurgischen, als bei internistischen Patienten hat [62]. Dies wird in Zeiten steigender Multimorbidität und zunehmend differenzierteren Krankheitsspektren weiter an Bedeutung gewinnen [7, 14, 52, 250, 268, 342].

Wie J.-L. Vincent 2000 schon schrieb: „Oversimplification of the septic process, both in terms of definition and diagnosis, can be a negative and harmful concept.“ [343]. Bis dahin bleibt folglich weiter nur jeden einzelnen Marker im Kontext mit allen anderen Befunden, der Klinik des Patienten und dem zeitlichen Zusammenhang zu sehen.

2.4.3 Neugeborene

Methodische Aspekte

Die Studienpopulation umfasste 89 Neugeborene, die in den pädiatrischen Abteilungen zweier mittelgroßer Krankenhäuser konsekutiv in die Studie eingeschlossen wurden. Die Patienten stammten aus Ambulanzen, Stationen und Intensivstationen. Anders als bei der Studie an erwachsenen Patienten gibt es bei Neugeborenen keine allgemein angewandte Definition der Diagnosen Infektion oder Sepsis [344-346]. Noch schwieriger ist die objektive Diagnose eines SIRS [221, 222]. Die Diagnosestellung ergibt sich daher aus klinischem Eindruck und aus objektiv bestimmten Tatsachen [196, 214, 220-222]. Als Einschlusskriterien wurde daher ein Katalog an klinischen Symptomen gewählt, der wissenschaftlich begründet werden kann, sich jedoch auch auf die Erfahrung von Spezialisten stützt [214, 346]. Die Definitionen für neonatale Infektionen und Sepsis beinhalten subjektive Kriterien, die vom behandelnden Arzt abhängig sind, da es bis heute keine allgemein anerkannten, rein objektiven Kriterienkataloge zur Diagnosestellung gibt [201, 222, 227, 347]. Zu berücksichtigen ist, dass nur Patienten, die den Verdacht auf eine Infektion oder Sepsis aufwiesen, eingeschlossen wurden und es keine Kontrollgruppe mit symptomlosen gesunden Neugeborenen gibt, da bei symptomlosen Neugeborenen keine Blutentnahme erfolgt. Es wurden sowohl reife als auch unreife Neugeborene eingeschlossen, allerdings gibt es Hinweise, dass es einen Unterschied in der Immunabwehr reifer und unreifer Neugeborener gibt [346]. Aus diesem Grund wurden die Daten für reife und unreife Neugeborene zusätzlich getrennt ausgewertet. Außerdem beruhen die Ergebnisse auf einer einzelnen Blutentnahme zum Zeitpunkt des erstmaligen Infektionsverdachtes.

Interleukin 6 bei Neugeborenen

Auch wenn die Rolle von Infektionen als Komplikation in der Neonatalperiode in den Industriestaaten bereits abgenommen hat, bleiben sie neben Asphyxie und Frühgeburtlichkeit einer der drei häufigsten Gründe für neonatale Morbidität und Mortalität [199-201, 210]. Bis heute gibt es weder eine internationale Definition einer neonatalen Sepsis, noch einen etablierten objektiven Kriterienkatalog zur Diagnose einer Sepsis, noch ausreichend spezifische und sensitive Laborparameter, die in der klinischen Routine angewandt werden [196, 217, 218, 221, 222, 226, 233]. Seit den

frühen 90er-Jahren gilt der Interleukin-6-Spiegel als ein vielversprechender Frühmarker für infektiöse oder septische Komplikationen bei Neugeborenen [195, 197]. Auch die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften in Deutschland (AWMF) hat Interleukin 6 als diagnostischen Parameter bei Infektionen von Neugeborenen in ihre Leitlinien aufgenommen, ohne jedoch einen definierten Grenzwert festzulegen („50/100 pg/ml“, PPV 56%, NPV 85%) [213]. Es existiert eine Vielzahl von teils großangelegten Studien zu diagnostischen Biomarkern bei neonatalen Infektionen bzw. Sepsis. Die meisten Studien zeigen, dass der Interleukin-6-Spiegel bezüglich der diagnostischen Aussagekraft gerade in der frühen Phase der Infektion dem seit Jahrzehnten etablierten CRP-Spiegel überlegen ist, da ein Anstieg bereits sechs Stunden nach Beginn der Infektion nachweisbar ist. Allerdings fällt der Interleukin-6-Spiegel rascher wieder ab, so dass IL-6 vor allem als Frühmarker im Sepsis-Work-Up eine Rolle spielt [195, 200, 214, 219, 231, 346, 348-351].

Bisher weiterhin ungeklärt ist der optimale Schwellenwert für IL-6, um die Neugeborenen mit einer infektiösen Ursache der Verschlechterung des Gesundheitszustandes von denen mit nicht infektiösen Ursachen zu differenzieren [196, 206, 221, 231, 352-354]. In der Literatur gibt es viele Vorschläge. Celik et al. empfehlen einen Schwellenwert von 24,7 pg/ml mit einem PPV von 95% und einem NPV von 42% (EOS+LOS) [355]. Batfalsky et al. schlagen einen Schwellenwert von 50 pg/ml vor (EOS+LOS) [356]. Raynor et al. gehen von einem IL-6-Spiegel < 130 pg/ml (PPV 52%, NPV 100%) für Neugeborene die sicher keine Sepsis haben aus (LOS). Ab einem Interleukin-6-Spiegel von 400 pg/ml kann mit Sicherheit von einer neonatalen Sepsis ausgegangen werden [227]. Prinsen et al. definieren die Obergrenze des Normbereichs bei 44,4 pg/ml [240]. Cernada et al. ziehen den Cut-off bei 256 pg/ml (PPV 33%, NPV 99%) (EOS) [346]. Bohnhorst et al. geben einen Schwellenwert von 100 pg/ml an (PPV 74%, NPV 87%) (LOS) [214]. Auch Berner et al. setzen den Schwellenwert bei 100 pg/ml (PPV 76%, NPV 97%) an (EOS+LOS) [357]. Hotoura et al. schlagen als Schwellenwert 30 pg/ml (PPV 80%, NPV 89%) bzw. 60pg/ml (PPV 40%, NPV 100%) für Frühgeborene und 30 pg/ml (PPV 62%, NPV 96%) bzw. 60pg/ml (PPV 95%, NPV 96%) für Reifgeborene vor (EOS+LOS) [217]. Auch Abdollahi et al. legen sich nicht auf einen optimale Schwellenwert fest: 10 pg/ml (PPV 76%, NPV 60%), 60 pg/ml (PPV 100%, NPV 59%), 150 pg/ml (PPV 100%, NPV 55%) (EOS) [358]. Ng et al. geben einen Schwellenwert von 31 pg/ml (PPV

95%, NPV 91%) an [231]. Laborada et al. schlagen einen Schwellenwert von 18 pg/ml (PPV 67%, NPV 81%) vor (EOS+LOS) [359]. Nach den der vorliegenden Arbeit zugrunde liegenden Ergebnissen ist der optimale Schwellenwert für eine neonatale Infektion bei Neugeborenen allgemein bei 101 pg/ml anzusetzen, womit ein PPV von 74% und ein NPV von 88% erreicht werden. Setzt man den Schwellenwert schon bei 47 pg/ml erreicht man sogar einen NPV von 91% und einen PPV von 59%. Die AUC der ROC-Analyse beträgt hier 0,866. Für eine neonatale Sepsis liegt der optimale Schwellenwert ebenfalls bei 101 pg/ml (PPV 64%, NPV 95%). Eine 100%ige Sensitivität ergibt sich bei einem Schwellenwert von 19 pg/ml (PPV 40%, NPV 100%, AUC 0,91). Die Interleukin-6-Werte der Neugeborenen mit einer Infektion oder einer Sepsis unterschieden sich signifikant von denen der infektfreien Kohorten. Alle diese Daten zeigen, dass der Interleukin-6-Spiegel zur frühen und spezifischen Diagnose einer Infektion und einer neonatalen Sepsis geeignet ist.

Ausgehend von der Tatsache, dass aufgrund der Krankheitsschwere und des Folgenreichtums kein Neugeborenes mit einer Infektion bzw. Sepsis übersehen werden sollte, muss der NPV möglichst bei 100% liegen und der Grenzwert für den IL-6-Wert niedriger, etwa bei 50 pg/ml, angesetzt werden. Bei einem mathematisch optimalen Verhältnis (d.h. gleichzeitig größtmögliche Sensitivität und Spezifität bzw. größtmöglichen PPV und NPV) mit einem geringeren NPV liegt dieser Schwellenwert wahrscheinlich zwischen 60 pg/ml und 100 pg/ml. Die vorliegenden Daten zeigen, dass Neugeborene mit einem Interleukin-6-Wert < 20 pg/ml wahrscheinlich infektfrei sind und Neugeborene mit einem IL-6-Wert > 200 pg/ml sehr wahrscheinlich an einem septischen Geschehen leiden. Da der Graubereich zwischen diesen Werten groß ist und neonatale Infektionen eine bedeutende Rolle spielen, sind daher dringend weitere Studien erforderlich.

Hilfreich hierfür wäre eine allgemeingültige, einheitliche Definition einer neonatalen Infektion bzw. Sepsis. Die unterschiedlichen Definitionen von neonatalen Infektionen, early- und late-onset Sepsis sind möglicherweise eine Ursache der teils widersprüchlichen Studienlage. Da sich die Studien nicht nur in den untersuchten Kohorten teils stark unterscheiden, sondern auch die Definitionen der Zielvariablen „Infektion“ bzw. „Sepsis“ nicht einheitlich sind, ist ein Vergleich der Ergebnisse schwierig [222, 347, 358]. Eine einheitliche Definition dieser Krankheitszustände ist für eine weitere Evaluation potenziell guter oder sogar sehr guter diagnostischer Marker oder Markerkombinationen und das Festlegen von Schwellenwerten

möglicherweise sogar im Zusammenhang mit klinischen Symptomen sinnvoll. Hinweise darauf, dass die Kombination von Interleukin-6- mit CRP-Werten und/oder klinischen Befunden die diagnostische Potenz steigert, konnte bereits in einigen Studien gefunden werden [212, 214, 217, 218, 348, 351, 355, 358, 359].

Interleukin 6 bei Frühgeborenen

Die IL-6-Schwellenwerte zur Unterscheidung von infektfreien von septischen Frühgeborenen sind in der Literatur und in der vorliegenden Studie vergleichbar mit denen der Neugeborenen. Der Schwellenwert für die Diagnose einer Infektion des in der vorliegenden Arbeit untersuchten Kollektivs Frühgeborener liegt ebenfalls bei einem Interleukin-6-Wert von 101 pg/ml, PPV und NPV sind jedoch mit 91% bzw. 95% höher als bei dem Gesamtkollektiv der Neugeborenen. Auch bei der Sepsis von Frühgeborenen liegt der Schwellenwert bei 101 pg/ml (PPV 84%, NPV 97%). Setzt man den Schwellenwert bei 19 pg/ml kann ein NPV von 100% erreicht werden (PPV 42%, AUC 0,949). In früheren Studien, wie auch in der vorliegenden Studie, wiesen aber vor allem gesunde, unreife Neugeborene niedrigere IL-6-Werte auf, als gesunde reife Neugeborene. Dass sich die Interleukin-6-Werte von Früh- und Reifgeborenen unterscheiden, haben auch Studien von Hotoura et al. und Schultz et al. ergeben [217, 360-362]. Unklar ist jedoch in wieweit sich das Immunsystem eines Frühgeborenen von dem eines Reifgeborenen unterscheidet. Grundsätzlich verfügen Neugeborene zunächst über ein unreifes Immunsystem und werden durch übertragene mütterliche Antikörper (IgG) geschützt [202, 217, 363-365]. Während Bohnhorst et al., Cernada et al., Laborada et al. u.a. keinen signifikanten Unterschied zwischen der Immunreaktion reifer und unreifer Neugeborener finden konnten, konnten Schultz et al. unter streng standardisierten Bedingungen in vitro einen deutlichen Unterschied in der Immunreaktion nachweisen [214, 346, 359, 361, 362]. Schultz et al. postulieren, dass die proinflammatorische Reaktion bei unreifen Neugeborenen sogar die Reaktion von Erwachsenen übertrifft und lediglich der antiinflammatorische Schenkel der Reaktion (CARS) noch unterentwickelt ist und es daher öfter als bei reifen Neugeborenen und Erwachsenen zu einer systemischen inflammatorischen Reaktion (SIRS) kommt. Ob der geringere IL-6-„Ruhe Spiegel“ mit der Unreife des Immunsystems oder mit der bei Frühgeborenen regelhaft vorangegangenen Steroidtherapie im Rahmen der Lungenreifebehandlung zusammenhängt ist noch unklar [361, 362, 365]. Die hoch signifikant niedrigeren IL-

6-Werte von infektfreien Frühgeborenen im Vergleich zu infektfreien Reifgeborenen konnten in dieser Studie bestätigt werden. Eine mögliche Erklärung für die relativ gesehen stärkere Immunreaktion der Frühgeborenen wäre die von Schultz et al. postulierte Unreife des CARS, da die gemessenen Interleukin-6-Werte der Frühgeborenen nicht signifikant von den IL-6-Werten der reifgeborenen Neonaten mit Infektion zu unterscheiden sind. Weitere, differenziertere Studien müssen zeigen, ob sich die Schwellenwerte für Reif- und Frühgeborene, wie nach heutigem Forschungsstand, nicht unterscheiden, da die Morbidität und Mortalität infektiöser und septischer Komplikationen bei Frühgeborenen aufgrund der Unreife des gesamten Organismus um einiges höher liegt und ein frühzeitiger Therapiebeginn daher noch bedeutender ist [198, 204].

2.5 Zusammenfassung

Die Sepsis ist die dritthäufigste Todesursache in Deutschland. Ihre Letalitätsrate von bis zu 70% hat sich trotz modernster Intensivmedizin bisher kaum verringern lassen und ihre Prävalenz und Inzidenz steigt. Durch hochkomplexe Prozesse und verschiedenste Auslöser gerät bei dieser Erkrankung die Immunabwehr außer Kontrolle und es kommt zu einer überschießenden, generalisierten Entzündungsreaktion, die sich letztlich gegen den Organismus selbst richtet und unbehandelt zum Tod führt. Eine generalisierte Entzündungsreaktion durch eine Infektion bezeichnet man, je nach Ausprägung, als Sepsis, schwere Sepsis oder septischen Schock. Die gleiche Reaktion kann auch durch eine nicht infektiöse Ursache ausgelöst werden und wird als Systemic Inflammatory Response Syndrom (SIRS) bezeichnet. Mit zunehmender Dauer bis zur Diagnose und damit bis zur Therapie steigt die Morbidität und Letalität. Ziel dieser Arbeit war den prognostischen und diagnostischen Wert von CRP-, Procalcitonin-, Interleukin-6 und Cholesterinblutspiegeln im Hinblick auf diese Erkrankungsbilder bei kritisch kranken Patienten zu evaluieren und damit die Diagnostik und Therapie zu verbessern.

Die genannten Marker wurden im Blut von 122 konsekutiv in die Arbeit eingeschlossenen Patienten bestimmt. Eingeschlossen wurden die Patienten sobald sie eine Intensivtherapie erhielten und die Kriterien der ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz erfüllten. Die Höhe der Marker wurde mit Grunderkrankung, Sepsisursache, Mortalität, Infektionsstatus, Schweregrad der Erkrankung, Liegedauer, mikrobiologischen Befunden und weiteren klinischen Parametern korreliert.

Als guter und einziger Marker bezüglich der Mortalität zeigte sich Cholesterin, v.a. bei Patienten mit Infektionen. Patienten, die den Aufenthalt auf der Intensivstation überlebten, hatten hoch signifikant höhere Cholesterinwerte (105,6 mg/dl vs. 74,0 mg/dl, $p=0,006$). Als Infektparameter eignen sich alle vier untersuchten Marker. PCT besaß hier den höchsten diagnostischen Wert (PPV 92%) und IL-6 erwies sich als geeignet zum Ausschluss einer Infektion (NPV 63%). Auch die Erkrankungsschwere korrelierte vorwiegend mit den PCT-Werten. Bei Patienten mit einem septischen Schock zeigten aber auch die IL-6- und Cholesterinwerte signifikante Abweichungen. Bezüglich der Liegedauer ergab sich lediglich eine schwache Korrelation mit der Höhe der CRP-Werte. Keiner der Werte ließ Rückschlüsse auf mikrobiologische Befunde zu. Auch die einzelnen SIRS-Kriterien zeigten keine

diagnostische Relevanz. Die Analyse von Grunderkrankungen, Sepsisursachen und der Höhe der Marker untermauerte die bereits genannten Ergebnisse. Patienten mit einer nicht-infektiösen Grunderkrankung oder SIRS-Ursache (z.B. Schädel-Hirn-Trauma, Myokardinfarkt, operativer Eingriff) waren in der Regel weniger schwer krank und zeigten weniger stark abweichende Parameter als Patienten mit einer infektiösen Grunderkrankung oder Sepsisursache. Patienten mit einem infektiösen Geschehen der Bauchhöhle (z.B. nach GI-Perforation) hatten zumeist einen septischen Schock, massiv erhöhte IL-6-Werte und deutlich verminderte Cholesterinwerte. Pneumonien waren mit weitem Abstand (42/122) der häufigste Grund für ein septisches Erkrankungsbild, die Krankheitsschwere variierte hier aber deutlich. Patienten mit Pneumonien und abdominelle Infektionen sind somit als Hochrisikopatienten für schwerwiegende septische Komplikationen zu sehen.

Auch im weiteren Verlauf einer Intensivtherapie konnte ein Nutzen der untersuchten Marker zur Diagnostik und dem Monitoring von Komplikationen und Therapien gezeigt werden. So steigen CRP- und IL-6-Spiegel bereits vor der klinischen Manifestation einer Infektion an und können daher als Frühmarker genutzt werden. Der Cholesterinspiegel besitzt auch im weiteren Verlauf eine hohe prognostische Aussage, da er bei Komplikationen signifikant abfällt. Ebenfalls ist ein Therapiemonitoring anhand der vier Marker möglich, da sich nach einer erfolgreichen therapeutischen Maßnahme die Plasmaspiegel in der Regel normalisieren. Lediglich die CRP-Werte können nach einer Intervention „falsch hoch“ sein.

Eine Beeinflussung der Plasmaspiegel durch Steroidtherapie oder Nierenersatzverfahren zeigte sich nicht. Allerdings wiesen Patienten mit einem SIRS, die Blutprodukte erhalten hatten, signifikant höhere IL-6-Spiegel bzw. signifikant niedrigere CRP- und Cholesterinspiegel auf, als solche, die keine Transfusionen erhalten hatten. Eine mögliche Erklärung ist, dass diese Patienten eine schwerere Grunderkrankung hatten und somit höhere IL-6- und niedrigere Cholesterinspiegel aufwiesen, die CRP-Spiegel aufgrund einer trägeren Kinetik aber noch niedrig waren. Die Ergebnisse der Arbeit decken sich gut mit der Mehrheit der Literatur zu diesem Thema. Sowohl CRP- als auch PCT-, IL-6- und Cholesterinspiegel können einen sehr guten Beitrag zur Diagnostik und dem Therapiemonitoring von Patienten mit septischen Krankheitsbildern leisten. Es zeigt sich jedoch, dass sich ein derart komplexes Krankheitsbild nicht anhand einer einzigen Messung einzelner Marker charakterisieren lässt. Weitere Untersuchungen sowohl zur genauen Patho-

physiologie der Krankheitsbilder sowie zu einer möglichen Kombination der Marker sind dringend notwendig. Auch müssen sämtliche Befunde immer im Kontext mit dem klinischen Erscheinungsbild der Patienten und dem zeitlichen Zusammenhang gesehen werden. Nur so lässt sich eine für den individuellen Patienten optimale Diagnostik und Therapie gestalten.

In einer weiteren Untersuchung wurde der diagnostische Wert von Interleukin 6 bei Infektionen von Neugeborenen untersucht, da Infektionen auch in der Neonatalperiode zu den drei häufigsten Gründen für Morbidität und Mortalität zählen. Interleukin 6 gilt in der Pädiatrie als vielversprechender Infektionsmarker und hat bereits Eingang in die offizielle Leitlinie der Fachgesellschaften gefunden. Allerdings gibt es bisher keine einheitlichen Grenzwerte.

Interleukin 6 Spiegel wurden bestimmt, sobald sich der klinische Verdacht einer Infektion oder Sepsis des Neugeborenen bot. Insgesamt wurden Daten von 89 Patienten erhoben, 50 davon waren Frühgeborene. Die Ergebnisse dieser Arbeit bestätigen den hohen diagnostischen Wert von IL-6-Serumspiegeln. Der mathematisch optimale Schwellenwert für eine neonatale Infektion liegt bei 101 pg/ml (PPV 74%, NPV 88%). Der Schwellenwert für eine neonatale Sepsis liegt ebenfalls bei 101 pg/ml (PPV 64%, NPV 95%). Wenn aufgrund der hohen Morbidität und Mortalität kein Neugeborenes mit einer Infektion bzw. Sepsis übersehen werden darf, sollte der NPV bei 100% liegen, der kritische IL-6-Wert liegt dann bei 19 pg/ml. Der Schwellenwert für eine Infektion des Kollektivs Frühgeborener liegt ebenfalls bei einem IL-6-Wert von 101 pg/ml (PPV 91%, NPV 95%). Auch bei der Sepsis von Frühgeborenen liegt der Schwellenwert bei 101 pg/ml (PPV 84%, NPV 97%). Setzt man den Schwellenwert bei 19 pg/ml liegt der NPV bei 100% (PPV 42%). Dies zeigt einen noch höheren diagnostischen Wert bei dieser, aufgrund der Unreife noch gefährdeteren, Patientengruppe. Im Kontext mit der aktuellen Literatur kann als Orientierung davon ausgegangen werden, dass Neugeborene mit einem Interleukin-6-Wert < 20 pg/ml wahrscheinlich infektfrei sind und Neugeborene mit einem IL-6-Wert > 200 pg/ml sehr wahrscheinlich an einem septischen Geschehen leiden. Bei den Patienten, die Werte in dem Bereich dazwischen aufweisen, müssen diese, wie auch bei den Erwachsenen, im Kontext mit der Klinik, weiteren Befunden und dem zeitlichen Verlauf gesehen werden.

3 Anhang

3.1 Literaturverzeichnis

1. Kreymann, G. and M. Wolf, *[History and definition of sepsis--do we need new terminology?]*. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*, 1996. 31(1): p. 9-14.
2. Cruse, J.M., *History of medicine: the metamorphosis of scientific medicine in the ever-present past*. *Am J Med Sci*, 1999. 318(3): p. 171-80.
3. Schottmüller, H., *Wesen und Behandlung der Sepsis*. Verhandl dt Kongress Inn Med, 1914. 31: p. 257-280.
4. Werdan, K., Schuster, HP, Müller-Werdan, U, *Sepsis und MODS*. Vol. 4. Auflage. 2005: Springer. 4.
5. Bauer, A.W., *[Between symbol and symptom: pain and its meanings in classical antiquity]*. *Schmerz*, 1996. 10(4): p. 169-75.
6. Müller-Werdan, U.S., HP, *Abriss der Pathophysiologie als Grundlage der Therapie*, in *Sepsis und MODS*, K. Werdan, Schuster, HP, Müller-Werdan, U, Editor. 2005, Springer: Heidelberg. p. 23-61.
7. Hotchkiss, R.S., G. Monneret, and D. Payen, *Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach*. *Lancet Infect Dis*, 2013. 13(3): p. 260-8.
8. Marshall, J.C. and K. Reinhart, *Biomarkers of sepsis*. *Crit Care Med*, 2009. 37(7): p. 2290-8.
9. Tsalik, E.L. and C.W. Woods, *Sepsis redefined: the search for surrogate markers*. *Int J Antimicrob Agents*, 2009. 34 Suppl 4: p. S16-20.
10. Billiau, A. and F. Vandekerckhove, *Cytokines and their interactions with other inflammatory mediators in the pathogenesis of sepsis and septic shock*. *Eur J Clin Invest*, 1991. 21(6): p. 559-73.
11. Fraunberger, P., Walli, AK, *Biomarker bei Sepsis und Entzündung*. *J of Lab Med*, 2007. 31: p. 294-309.
12. Tracey, K.J. and S.F. Lowry, *The role of cytokine mediators in septic shock*. *Adv Surg*, 1990. 23: p. 21-56.
13. Hotchkiss, R.S. and I.E. Karl, *The pathophysiology and treatment of sepsis*. *N Engl J Med*, 2003. 348(2): p. 138-50.
14. Reinhart, K., et al., *New approaches to sepsis: molecular diagnostics and biomarkers*. *Clin Microbiol Rev*, 2012. 25(4): p. 609-34.
15. Lever, A. and I. Mackenzie, *Sepsis: definition, epidemiology, and diagnosis*. *BMJ*, 2007. 335(7625): p. 879-83.
16. Graf, J., et al., *Randomized, controlled clinical trials in sepsis: has methodological quality improved over time?* *Crit Care Med*, 2002. 30(2): p. 461-72.
17. Fry, D.E., et al., *Multiple system organ failure. The role of uncontrolled infection*. *Arch Surg*, 1980. 115(2): p. 136-40.
18. Baue, A.E., *Multiple, progressive, or sequential systems failure. A syndrome of the 1970s*. *Arch Surg*, 1975. 110(7): p. 779-81.
19. Marshall, J.C., *SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care?* *Shock*, 2000. 14(6): p. 586-9.
20. ACCP/SCCM, *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and*

- guidelines for the use of innovative therapies in sepsis*. Crit Care Med, 1992. 20(6): p. 864-74.
21. Bone, R.C., et al., *Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*. Chest, 1992. 101(6): p. 1644-55.
22. Levy, M.M., et al., *2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2003. 31(4): p. 1250-6.
23. Angus, D.C. and R.S. Wax, *Epidemiology of sepsis: an update*. Crit Care Med, 2001. 29(7 Suppl): p. S109-16.
24. Hausfater, P., et al., *Serum procalcitonin measurement as diagnostic and prognostic marker in febrile adult patients presenting to the emergency department*. Crit Care, 2007. 11(3): p. R60.
25. Tang, B.M., et al., *Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis, 2007. 7(3): p. 210-7.
26. Vincent, J.L., *Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you*. Crit Care Med, 1997. 25(2): p. 372-4.
27. Rivers, E., et al., *Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock*. N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1368-77.
28. Gerber, K., *Surviving sepsis: a trust-wide approach. A multi-disciplinary team approach to implementing evidence-based guidelines*. Nurs Crit Care, 2010. 15(3): p. 141-51.
29. Dellinger, R.P., et al., *Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. 36(1): p. 296-327.
30. Giamarellos-Bourboulis, E.J., et al., *Procalcitonin: a marker to clearly differentiate systemic inflammatory response syndrome and sepsis in the critically ill patient?* Intensive Care Med, 2002. 28(9): p. 1351-6.
31. Kumar, A., et al., *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock*. Crit Care Med, 2006. 34(6): p. 1589-96.
32. Comstedt, P., M. Storgaard, and A.T. Lassen, *The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study*. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2009. 17: p. 67.
33. Engel, C., et al., *Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study*. Intensive Care Med, 2007. 33(4): p. 606-18.
34. Rangel-Frausto, M.S., et al., *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study*. JAMA, 1995. 273(2): p. 117-23.
35. Vincent, J.L., et al., *Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study*. Crit Care Med, 2006. 34(2): p. 344-53.
36. Reinhart, K., et al., *[Diagnosis and therapy of sepsis: guidelines of the German Sepsis Society Inc. and the German Interdisciplinary Society for Intensive and Emergency Medicine]*. Anaesthesist, 2006. 55 Suppl 1: p. 43-56.
37. Brunkhorst, F.M., et al., *Practice and perception--a nationwide survey of therapy habits in sepsis*. Crit Care Med, 2008. 36(10): p. 2719-25.
38. Angus, D.C., et al., *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care*. Crit Care Med, 2001. 29(7): p. 1303-10.

39. Moerer, O. and M. Quintel, *[Sepsis in adult patients - definitions, epidemiology and economic aspects]*. Internist (Berl), 2009. 50(7): p. 788, 790-4, 796-8.
40. Balk, R.A., *Severe sepsis and septic shock. Definitions, epidemiology, and clinical manifestations*. Crit Care Clin, 2000. 16(2): p. 179-92.
41. Danai, P. and G.S. Martin, *Epidemiology of sepsis: recent advances*. Curr Infect Dis Rep, 2005. 7(5): p. 329-34.
42. Hartog, C.S., et al., *Practice of volume therapy in patients with severe sepsis: results from a nationwide sepsis prevalence study*. Intensive Care Med, 2010. 36(3): p. 553-4.
43. Martin, G.S., et al., *The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000*. N Engl J Med, 2003. 348(16): p. 1546-54.
44. Schmit, X. and J.L. Vincent, *The time course of blood C-reactive protein concentrations in relation to the response to initial antimicrobial therapy in patients with sepsis*. Infection, 2008. 36(3): p. 213-9.
45. Chan, Y.L., et al., *Procalcitonin as a marker of bacterial infection in the emergency department: an observational study*. Crit Care, 2004. 8(1): p. R12-20.
46. Gibot, S., et al., *Combination biomarkers to diagnose sepsis in the critically ill patient*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. 186(1): p. 65-71.
47. Klein JO, M.S., *Bacterial sepsis and meningitis*, in *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*, K.J. Remington JS, Editor. 2001, WB Saunders Company: Philadelphia. p. 835-78.
48. Pickler, R., et al., *Integrated review of cytokines in maternal, cord, and newborn blood: part II-- associations with early infection and increased risk of neurologic damage in preterm infants*. Biol Res Nurs, 2010. 11(4): p. 377-86.
49. Eisen, D.P., et al., *Low mannose-binding lectin function is associated with sepsis in adult patients*. FEMS Immunol Med Microbiol, 2006. 48(2): p. 274-82.
50. Hill, A.V., *Aspects of genetic susceptibility to human infectious diseases*. Annu Rev Genet, 2006. 40: p. 469-86.
51. Read, R.C., et al., *An interleukin-1 genotype is associated with fatal outcome of meningococcal disease*. J Infect Dis, 2000. 182(5): p. 1557-60.
52. Wunder, C., O. Eichelbronner, and N. Roewer, *Are IL-6, IL-10 and PCT plasma concentrations reliable for outcome prediction in severe sepsis? A comparison with APACHE III and SAPS II*. Inflamm Res, 2004. 53(4): p. 158-63.
53. Hisamuddin, N.A. and K. Azlan, *The use of laboratory and physiological parameters in predicting mortality in sepsis induced hypotension and septic shock patients attending the emergency department*. Med J Malaysia, 2012. 67(3): p. 259-64.
54. Mamani, M., et al., *Evaluation of fibronectin and C-reactive protein levels in patients with sepsis: a case-control study*. Acta Med Iran, 2012. 50(6): p. 404-10.
55. AWMF, Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI), and D.S.-G. e.V., *Sepsis - Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge der ...* 2010.
56. Tsalik, E.L., et al., *Discriminative value of inflammatory biomarkers for suspected sepsis*. J Emerg Med, 2012. 43(1): p. 97-106.
57. Wenzel, R.P. and M.B. Edmond, *Managing antibiotic resistance*. N Engl J Med, 2000. 343(26): p. 1961-3.

58. Bone, R.C., et al., *Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone Severe Sepsis Study Group*. Crit Care Med, 1989. 17(5): p. 389-93.
59. Calandra, T. and J. Cohen, *The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit*. Crit Care Med, 2005. 33(7): p. 1538-48.
60. Socan, M., N. Marinic-Fiser, and D. Kese, *Comparison of serologic tests with urinary antigen detection for diagnosis of legionnaires' disease in patients with community-acquired pneumonia*. Clin Microbiol Infect, 1999. 5(4): p. 201-204.
61. Cohen, J., et al., *Diagnosis of infection in sepsis: an evidence-based review*. Crit Care Med, 2004. 32(11 Suppl): p. S466-94.
62. Wacker, C., et al., *Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis*. The Lancet Infectious Diseases, 2013. 13(5): p. 426-435.
63. Sankar, V. and N.R. Webster, *Clinical application of sepsis biomarkers*. J Anesth, 2013. 27(2): p. 269-83.
64. Schuster, H., *Prognosestellung und Scoresysteme in der Intensivmedizin*. Intensivmed, 1997. 34: p. 817-827.
65. Pilz, G., Werdan, K., *Scores für Multiorgandysfunktion und Multiorganversagen*. Internist (Berl), 1998. 39: p. 502-508.
66. Reith, H.B., et al., *Procalcitonin (PCT) in patients with abdominal sepsis*. Intensive Care Med, 2000. 26 Suppl 2: p. S165-9.
67. Pierrakos, C. and J.L. Vincent, *Sepsis biomarkers: a review*. Crit Care, 2010. 14(1): p. R15.
68. Andaluz-Ojeda, D., et al., *A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis*. Cytokine, 2012. 57(3): p. 332-6.
69. Shapiro, N.I., et al., *A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis*. Crit Care Med, 2009. 37(1): p. 96-104.
70. Sankoff, J.D., et al., *Validation of the Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score in patients with the systemic inflammatory response syndrome (SIRS)*. Crit Care Med, 2008. 36(2): p. 421-6.
71. Rixen, D., J.H. Siegel, and H.P. Friedman, *"Sepsis/SIRS," physiologic classification, severity stratification, relation to cytokine elaboration and outcome prediction in posttrauma critical illness*. J Trauma, 1996. 41(4): p. 581-98.
72. Acharya, S.P., B. Pradhan, and M.N. Marhatta, *Application of "the Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score" in predicting outcome in ICU patients with SIRS*. Kathmandu Univ Med J (KUMJ), 2007. 5(4): p. 475-83.
73. Marshall, J.C., et al., *Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome*. Crit Care Med, 1995. 23(10): p. 1638-52.
74. Elebute, E.A. and H.B. Stoner, *The grading of sepsis*. Br J Surg, 1983. 70(1): p. 29-31.
75. Le Gall, J.R., et al., *The Logistic Organ Dysfunction system. A new way to assess organ dysfunction in the intensive care unit. ICU Scoring Group*. JAMA, 1996. 276(10): p. 802-10.
76. Knaus, W.A., et al., *APACHE II: a severity of disease classification system*. Crit Care Med, 1985. 13(10): p. 818-29.

-
77. Le Gall, J.R., S. Lemeshow, and F. Saulnier, *A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study*. JAMA, 1993. 270(24): p. 2957-63.
 78. Teasdale, G. and B. Jennett, *Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale*. Lancet, 1974. 2(7872): p. 81-4.
 79. Chernow, B., *Variables affecting outcome in critically ill patients*. Chest, 1999. 115(5 Suppl): p. 71S-76S.
 80. Povoas, P., et al., *C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients*. Clin Microbiol Infect, 2005. 11(2): p. 101-8.
 81. Uzzan, B., et al., *Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: a systematic review and meta-analysis*. Crit Care Med, 2006. 34(7): p. 1996-2003.
 82. Gabay, C. and I. Kushner, *Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation*. N Engl J Med, 1999. 340(6): p. 448-54.
 83. Monneret, G., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein levels in neonatal infections*. Acta Paediatr, 1997. 86(2): p. 209-12.
 84. Tillett, W.S. and T. Francis, *Serological Reactions in Pneumonia with a Non-Protein Somatic Fraction of Pneumococcus*. J Exp Med, 1930. 52(4): p. 561-71.
 85. Hoffmann, J.A., et al., *Phylogenetic perspectives in innate immunity*. Science, 1999. 284(5418): p. 1313-8.
 86. Vigushin, D.M., M.B. Pepys, and P.N. Hawkins, *Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease*. J Clin Invest, 1993. 91(4): p. 1351-7.
 87. Neumaier, M., G. Metak, and M.A. Scherer, *C-reactive protein as a parameter of surgical trauma: CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures*. Acta Orthop, 2006. 77(5): p. 788-90.
 88. Brewster, N., C. Guthrie, and J. McBirnie, *CRP levels as a measure of surgical trauma: a comparison of different general surgical procedures*. J R Coll Surg Edinb, 1994. 39(2): p. 86-8.
 89. Eberhard, O.K., et al., *Usefulness of procalcitonin for differentiation between activity of systemic autoimmune disease (systemic lupus erythematosus/systemic antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis) and invasive bacterial infection*. Arthritis Rheum, 1997. 40(7): p. 1250-6.
 90. Meisner, M., et al., *Postoperative plasma concentrations of procalcitonin after different types of surgery*. Intensive Care Med, 1998. 24(7): p. 680-4.
 91. Lobo, S.M., et al., *C-reactive protein levels correlate with mortality and organ failure in critically ill patients*. Chest, 2003. 123(6): p. 2043-9.
 92. Simon, L., et al., *Serum procalcitonin and C-reactive protein levels as markers of bacterial infection: a systematic review and meta-analysis*. Clin Infect Dis, 2004. 39(2): p. 206-17.
 93. Das, T., et al., *Induction of glycosylation in human C-reactive protein under different pathological conditions*. Biochem J, 2003. 373(Pt 2): p. 345-55.
 94. Clyne, B. and J.S. Olshaker, *The C-reactive protein*. J Emerg Med, 1999. 17(6): p. 1019-25.
 95. Tsalik, E.L., et al., *Discriminative Value of Inflammatory Biomarkers for Suspected Sepsis*. J Emerg Med, 2011.
 96. Shaaban, H., et al., *Eosinopenia: Is it a good marker of sepsis in comparison to procalcitonin and C-reactive protein levels for patients admitted to a critical care unit in an urban hospital?* J Crit Care, 2010. 25(4): p. 570-5.
-

97. Ortega-Deballon, P., et al., *C-reactive protein is an early predictor of septic complications after elective colorectal surgery*. World J Surg, 2010. 34(4): p. 808-14.
98. Assicot, M., et al., *High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection*. Lancet, 1993. 341(8844): p. 515-8.
99. Nijsten, M.W., et al., *Procalcitonin behaves as a fast responding acute phase protein in vivo and in vitro*. Crit Care Med, 2000. 28(2): p. 458-61.
100. Oberhoffer, M., et al., *Procalcitonin expression in human peripheral blood mononuclear cells and its modulation by lipopolysaccharides and sepsis-related cytokines in vitro*. J Lab Clin Med, 1999. 134(1): p. 49-55.
101. Dahaba, A.A. and H. Metzler, *Procalcitonin's role in the sepsis cascade. Is procalcitonin a sepsis marker or mediator?* Minerva Anesthesiol, 2009. 75(7-8): p. 447-52.
102. Hoffmann, G., et al., *In vitro modulation of inducible nitric oxide synthase gene expression and nitric oxide synthesis by procalcitonin*. Crit Care Med, 2001. 29(1): p. 112-6.
103. Linscheid, P., et al., *Expression and secretion of procalcitonin and calcitonin gene-related peptide by adherent monocytes and by macrophage-activated adipocytes*. Crit Care Med, 2004. 32(8): p. 1715-21.
104. Dandona, P., et al., *Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects*. J Clin Endocrinol Metab, 1994. 79(6): p. 1605-8.
105. Brunkhorst, F.M., et al., *Procalcitonin for early diagnosis and differentiation of SIRS, sepsis, severe sepsis, and septic shock*. Intensive Care Med, 2000. 26 Suppl 2: p. S148-52.
106. Castelli, G.P., et al., *Procalcitonin, C-reactive protein, white blood cells and SOFA score in ICU: diagnosis and monitoring of sepsis*. Minerva Anesthesiol, 2006. 72(1-2): p. 69-80.
107. Brunkhorst, F.M., U. Heinz, and Z.F. Forycki, *Kinetics of procalcitonin in iatrogenic sepsis*. Intensive Care Med, 1998. 24(8): p. 888-9.
108. Oberhoffer, M., et al., *Outcome prediction by traditional and new markers of inflammation in patients with sepsis*. Clin Chem Lab Med, 1999. 37(3): p. 363-8.
109. Meisner, M., et al., *Comparison of procalcitonin (PCT) and C-reactive protein (CRP) plasma concentrations at different SOFA scores during the course of sepsis and MODS*. Crit Care, 1999. 3(1): p. 45-50.
110. Muller, B., et al., *Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit*. Crit Care Med, 2000. 28(4): p. 977-83.
111. de Werra, I., et al., *Cytokines, nitrite/nitrate, soluble tumor necrosis factor receptors, and procalcitonin concentrations: comparisons in patients with septic shock, cardiogenic shock, and bacterial pneumonia*. Crit Care Med, 1997. 25(4): p. 607-13.
112. Carrol, E.D., A.P. Thomson, and C.A. Hart, *Procalcitonin as a marker of sepsis*. Int J Antimicrob Agents, 2002. 20(1): p. 1-9.
113. Brunkhorst, F.M., W. Karzai, and K. Reinhart, *[Diagnostic approach to sepsis - state of the art]*. Zentralbl Chir, 2002. 127(3): p. 165-73.
114. Boeken, U., et al., *Procalcitonin (PCT) in cardiac surgery: diagnostic value in systemic inflammatory response syndrome (SIRS), sepsis and after heart transplantation (HTX)*. Cardiovasc Surg, 2000. 8(7): p. 550-4.
115. Luzzani, A., et al., *Comparison of procalcitonin and C-reactive protein as markers of sepsis*. Crit Care Med, 2003. 31(6): p. 1737-41.

116. Castelli, G.P., et al., *Procalcitonin and C-reactive protein during systemic inflammatory response syndrome, sepsis and organ dysfunction*. Crit Care, 2004. 8(4): p. R234-42.
117. Kofoed, K., et al., *Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study*. Crit Care, 2007. 11(2): p. R38.
118. O'Grady, N.P., et al., *Guidelines for evaluation of new fever in critically ill adult patients: 2008 update from the American College of Critical Care Medicine and the Infectious Diseases Society of America*. Crit Care Med, 2008. 36(4): p. 1330-49.
119. Snider, R.H., Jr., E.S. Nylen, and K.L. Becker, *Procalcitonin and its component peptides in systemic inflammation: immunochemical characterization*. J Investig Med, 1997. 45(9): p. 552-60.
120. Becker, K.L., R. Snider, and E.S. Nylen, *Procalcitonin assay in systemic inflammation, infection, and sepsis: clinical utility and limitations*. Crit Care Med, 2008. 36(3): p. 941-52.
121. Angeletti, S., et al., *Procalcitonin and mid-regional pro-adrenomedullin test combination in sepsis diagnosis*. Clin Chem Lab Med, 2012. 0(0): p. 1-9.
122. Nakamura, A., et al., *Efficacy of procalcitonin in the early diagnosis of bacterial infections in a critical care unit*. Shock, 2009. 31(6): p. 586-91.
123. Lai, C.C., et al., *Diagnostic value of procalcitonin for bacterial infection in elderly patients in the emergency department*. J Am Geriatr Soc, 2010. 58(3): p. 518-22.
124. Muller, F., et al., *Procalcitonin levels predict bacteremia in patients with community-acquired pneumonia: a prospective cohort trial*. Chest, 2010. 138(1): p. 121-9.
125. Aikawa, N., et al., *Multicenter prospective study of procalcitonin as an indicator of sepsis*. J Infect Chemother, 2005. 11(3): p. 152-9.
126. Ghillani, P.P., et al., *Identification and measurement of calcitonin precursors in serum of patients with malignant diseases*. Cancer Res, 1989. 49(23): p. 6845-51.
127. Cate, C.C., O.S. Pettengill, and G.D. Sorenson, *Biosynthesis of procalcitonin in small cell carcinoma of the lung*. Cancer Res, 1986. 46(2): p. 812-8.
128. Nylen, E.S., et al., *Effect of classic heatstroke on serum procalcitonin*. Crit Care Med, 1997. 25(8): p. 1362-5.
129. Hensel, M., et al., *Hyperprocalcitonemia in patients with noninfectious SIRS and pulmonary dysfunction associated with cardiopulmonary bypass*. Anesthesiology, 1998. 89(1): p. 93-104.
130. Schuetz, P., et al., *Serum procalcitonin, C-reactive protein and white blood cell levels following hypothermia after cardiac arrest: a retrospective cohort study*. Eur J Clin Invest, 2010. 40(4): p. 376-81.
131. Sponholz, C., et al., *Diagnostic value and prognostic implications of serum procalcitonin after cardiac surgery: a systematic review of the literature*. Crit Care, 2006. 10(5): p. R145.
132. Endo, S., et al., *Usefulness of presepsin in the diagnosis of sepsis in a multicenter prospective study*. J Infect Chemother, 2012. 18(6): p. 891-7.
133. Clec'h, C., et al., *Diagnostic and prognostic value of procalcitonin in patients with septic shock*. Crit Care Med, 2004. 32(5): p. 1166-9.

134. Novotny, A., et al., *Use of procalcitonin for early prediction of lethal outcome of postoperative sepsis*. Am J Surg, 2007. 194(1): p. 35-9.
135. Dahaba, A.A., et al., *Procalcitonin for early prediction of survival outcome in postoperative critically ill patients with severe sepsis*. Br J Anaesth, 2006. 97(4): p. 503-8.
136. Sato, N., et al., *Relationship of the serum procalcitonin level with the severity of acute pancreatitis*. Res Commun Mol Pathol Pharmacol, 2004. 115-116: p. 243-9.
137. Rau, B.M., et al., *Early assessment of pancreatic infections and overall prognosis in severe acute pancreatitis by procalcitonin (PCT): a prospective international multicenter study*. Ann Surg, 2007. 245(5): p. 745-54.
138. Helfgott, D.C., et al., *Multiple forms of IFN-beta 2/IL-6 in serum and body fluids during acute bacterial infection*. J Immunol, 1989. 142(3): p. 948-53.
139. Song, M. and J.A. Kellum, *Interleukin-6*. Crit Care Med, 2005. 33(12 Suppl): p. S463-5.
140. Le, J.M. and J. Vilcek, *Interleukin 6: a multifunctional cytokine regulating immune reactions and the acute phase protein response*. Lab Invest, 1989. 61(6): p. 588-602.
141. Robak, E., et al., *Association of interferon gamma, tumor necrosis factor alpha and interleukin 6 serum levels with systemic lupus erythematosus activity*. Arch Immunol Ther Exp (Warsz), 1998. 46(6): p. 375-80.
142. Robak, T., et al., *Serum levels of interleukin-6 type cytokines and soluble interleukin-6 receptor in patients with rheumatoid arthritis*. Mediators Inflamm, 1998. 7(5): p. 347-53.
143. Kutukculer, N., S. Caglayan, and F. Aydogdu, *Study of pro-inflammatory (TNF-alpha, IL-1alpha, IL-6) and T-cell-derived (IL-2, IL-4) cytokines in plasma and synovial fluid of patients with juvenile chronic arthritis: correlations with clinical and laboratory parameters*. Clin Rheumatol, 1998. 17(4): p. 288-92.
144. Malaguarnera, M., et al., *Elevation of interleukin 6 levels in patients with chronic hepatitis due to hepatitis C virus*. J Gastroenterol, 1997. 32(2): p. 211-5.
145. Shenkin, A., et al., *The serum interleukin 6 response to elective surgery*. Lymphokine Res, 1989. 8(2): p. 123-7.
146. Nast-Kolb, D., et al., *Indicators of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries*. J Trauma, 1997. 42(3): p. 446-54; discussion 454-5.
147. Gendrel, D., et al., *[Procalcitonin, C-reactive protein and interleukin 6 in bacterial and viral meningitis in children]*. Presse Med, 1998. 27(23): p. 1135-9.
148. Müller-Esterl, W., *Biochemie*. 2004: Elsevier.
149. Kishimoto, T., et al., *Interleukin-6 family of cytokines and gp130*. Blood, 1995. 86(4): p. 1243-54.
150. Fraunberger, P., A.K. Walli, and D. Seidel, *[Cytokine analysis. What is feasible--what is useful?]*. Internist (Berl), 2001. 42(1): p. 35-46.
151. Steinmetz, H.T., et al., *Increase in interleukin-6 serum level preceding fever in granulocytopenia and correlation with death from sepsis*. J Infect Dis, 1995. 171(1): p. 225-8.
152. Fraunberger, P., et al., *Prognostic value of interleukin 6, procalcitonin, and C-reactive protein levels in intensive care unit patients during first increase of fever*. Shock, 2006. 26(1): p. 10-2.

153. Jones, S.A., *Directing transition from innate to acquired immunity: defining a role for IL-6*. J Immunol, 2005. 175(6): p. 3463-8.
154. Gardlund, B., et al., *Plasma levels of cytokines in primary septic shock in humans: correlation with disease severity*. J Infect Dis, 1995. 172(1): p. 296-301.
155. Dofferhoff, A.S., et al., *Patterns of cytokines, plasma endotoxin, plasminogen activator inhibitor, and acute-phase proteins during the treatment of severe sepsis in humans*. Crit Care Med, 1992. 20(2): p. 185-92.
156. Tang, G.J., et al., *Perioperative plasma concentrations of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 in infected patients*. Crit Care Med, 1996. 24(3): p. 423-8.
157. Giannoudis, P.V., et al., *Correlation between IL-6 levels and the systemic inflammatory response score: can an IL-6 cutoff predict a SIRS state?* J Trauma, 2008. 65(3): p. 646-52.
158. Tschoeke, S.K., et al., *The early second hit in trauma management augments the proinflammatory immune response to multiple injuries*. J Trauma, 2007. 62(6): p. 1396-403; discussion 1403-4.
159. Rosenbloom, A.J., et al., *Leukocyte activation in the peripheral blood of patients with cirrhosis of the liver and SIRS. Correlation with serum interleukin-6 levels and organ dysfunction*. JAMA, 1995. 274(1): p. 58-65.
160. Pinsky, M.R., et al., *Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality*. Chest, 1993. 103(2): p. 565-75.
161. Moscovitz, H., et al., *Plasma cytokine determinations in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity*. Crit Care Med, 1994. 22(7): p. 1102-7.
162. Meduri, G.U., et al., *Persistent elevation of inflammatory cytokines predicts a poor outcome in ARDS. Plasma IL-1 beta and IL-6 levels are consistent and efficient predictors of outcome over time*. Chest, 1995. 107(4): p. 1062-73.
163. Herrmann, J.L., et al., *TNF alpha, IL-1 beta and IL-6 plasma levels in neutropenic patients after onset of fever and correlation with the C-reactive protein (CRP) kinetic values*. Infection, 1994. 22(5): p. 309-15.
164. Oda, S., et al., *Sequential measurement of IL-6 blood levels in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS)/sepsis*. Cytokine, 2005. 29(4): p. 169-75.
165. Damas, P., et al., *Cytokine serum level during severe sepsis in human IL-6 as a marker of severity*. Ann Surg, 1992. 215(4): p. 356-62.
166. Billeter, A., et al., *Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients*. World J Surg, 2009. 33(3): p. 558-66.
167. Borghi, C. and M. Veronesi, *[Hypercholesterolemia as cardiovascular risk in hypertensive patients. Therapeutic implications: efficiency of statins]*. Recent Prog Med, 2003. 94(10): p. 421-6.
168. Capurso, A., *Lipid metabolism and cardiovascular risk: should hypercholesterolemia be treated in the elderly?* J Hypertens Suppl, 1992. 10(2): p. S65-8.
169. Castelli, W.P., et al., *Incidence of coronary heart disease and lipoprotein cholesterol levels. The Framingham Study*. JAMA, 1986. 256(20): p. 2835-8.
170. Kannel, W.B., et al., *Serum cholesterol, lipoproteins, and the risk of coronary heart disease. The Framingham study*. Ann Intern Med, 1971. 74(1): p. 1-12.
171. Tunon, J., et al., *Common pathways of hypercholesterolemia and hypertension leading to atherothrombosis: the need for a global approach in*

- the management of cardiovascular risk factors*. Vasc Health Risk Manag, 2007. 3(4): p. 521-6.
172. Hense, H.W., *Risk factor scoring for coronary heart disease*. BMJ, 2003. 327(7426): p. 1238-9.
173. Chauffard, A.R., C.; Grigaut, A., *La cholesterinemia au cours de la tuberculose pulmonaire*. Compt Rend Soc Biol, 1911: p. 276-7.
174. Kipp, H., *Variation in the cholesterol content of the serum in pneumonia*. J Biol Chem, 1920. 44: p. 215-37.
175. Coombes, E.J., P.G. Shakespeare, and G.F. Batstone, *Lipoprotein changes after burn injury in man*. J Trauma, 1980. 20(11): p. 971-5.
176. Windler, E., et al., *The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients*. Clin Investig, 1994. 72(12): p. 939-43.
177. Fraunberger, P., et al., *Serum cholesterol levels in neutropenic patients with fever*. Clin Chem Lab Med, 2002. 40(3): p. 304-7.
178. Elliott, D.C. and C.E. Wiles, 3rd, *Low lipid concentrations in critical illness: hypocholesterolemia among trauma patients*. Crit Care Med, 1997. 25(8): p. 1437-9.
179. Jacobs, D., et al., *Report of the Conference on Low Blood Cholesterol: Mortality Associations*. Circulation, 1992. 86(3): p. 1046-60.
180. Pacelli, F., et al., *Prognosis in intra-abdominal infections. Multivariate analysis on 604 patients*. Arch Surg, 1996. 131(6): p. 641-5.
181. Dunham, C.M., M.H. Fealk, and W.E. Sever, 3rd, *Following severe injury, hypocholesterolemia improves with convalescence but persists with organ failure or onset of infection*. Crit Care, 2003. 7(6): p. R145-53.
182. Alvarez, C. and A. Ramos, *Lipids, lipoproteins, and apoproteins in serum during infection*. Clin Chem, 1986. 32(1 Pt 1): p. 142-5.
183. Polito, A., et al., *Human and experimental septic shock are characterized by depletion of lipid droplets in the adrenals*. Intensive Care Med, 2010. 36(11): p. 1852-8.
184. van Leeuwen, H.J., et al., *Lipoprotein metabolism in patients with severe sepsis*. Crit Care Med, 2003. 31(5): p. 1359-66.
185. Fraunberger, P., et al., *Association of serum tumor necrosis factor levels with decrease of cholesterol during septic shock*. Shock, 1998. 10(5): p. 359-63.
186. Suffredini, A.F., et al., *New insights into the biology of the acute phase response*. J Clin Immunol, 1999. 19(4): p. 203-14.
187. Chenaud, C., et al., *Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation*. Crit Care Med, 2004. 32(3): p. 632-7.
188. Chien, J.Y., et al., *Low serum level of high-density lipoprotein cholesterol is a poor prognostic factor for severe sepsis*. Crit Care Med, 2005. 33(8): p. 1688-93.
189. Wendel, M., R. Paul, and A.R. Heller, *Lipoproteins in inflammation and sepsis. II. Clinical aspects*. Intensive Care Med, 2007. 33(1): p. 25-35.
190. Murch, O., et al., *Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science*. Intensive Care Med, 2007. 33(1): p. 13-24.
191. Levels, J.H., et al., *Alterations in lipoprotein homeostasis during human experimental endotoxemia and clinical sepsis*. Biochim Biophys Acta, 2007. 1771(12): p. 1429-38.
192. Chiarla, C., et al., *Severe hypocholesterolemia in surgical patients, sepsis, and critical illness*. J Crit Care, 2010. 25(2): p. 361 e7-361 e12.

193. Memis, D., et al., *High C-reactive protein and low cholesterol levels are prognostic markers of survival in severe sepsis*. J Clin Anesth, 2007. 19(3): p. 186-91.
194. Gordon, B.R., et al., *Relationship of hypolipidemia to cytokine concentrations and outcomes in critically ill surgical patients*. Crit Care Med, 2001. 29(8): p. 1563-8.
195. Buck, C., et al., *Interleukin-6: a sensitive parameter for the early diagnosis of neonatal bacterial infection*. Pediatrics, 1994. 93(1): p. 54-8.
196. Chiesa, C., et al., *Diagnosis of neonatal sepsis: a clinical and laboratory challenge*. Clin Chem, 2004. 50(2): p. 279-87.
197. Kuster, H., et al., *Interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-6 for early diagnosis of neonatal sepsis 2 days before clinical manifestation*. Lancet, 1998. 352(9136): p. 1271-7.
198. Stoll, B.J., et al., *Early-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*. J Pediatr, 1996. 129(1): p. 72-80.
199. Statistisches Bundesamt, *Todesursachenstatistik 2009*. 2011.
200. Saugstad, O.D., *Reducing global neonatal mortality is possible*. Neonatology, 2011. 99(4): p. 250-7.
201. Vergnano, S., et al., *Neonatal sepsis: an international perspective*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2005. 90(3): p. F220-4.
202. Saez-Llorens, X. and F. Lagrutta, *The acute phase host reaction during bacterial infection and its clinical impact in children*. Pediatr Infect Dis J, 1993. 12(1): p. 83-7.
203. Dammann, O. and T.M. O'Shea, *Cytokines and perinatal brain damage*. Clin Perinatol, 2008. 35(4): p. 643-63, v.
204. Stoll, B.J., et al., *Late-onset sepsis in very low birth weight neonates: a report from the National Institute of Child Health and Human Development Neonatal Research Network*. J Pediatr, 1996. 129(1): p. 63-71.
205. Gibbs, R.S. and P. Duff, *Progress in pathogenesis and management of clinical intraamniotic infection*. Am J Obstet Gynecol, 1991. 164(5 Pt 1): p. 1317-26.
206. Chiesa, C., et al., *C-reactive protein, interleukin-6, and procalcitonin in the immediate postnatal period: influence of illness severity, risk status, antenatal and perinatal complications, and infection*. Clin Chem, 2003. 49(1): p. 60-8.
207. Santuz, P., et al., *Procalcitonin for the diagnosis of early-onset neonatal sepsis: a multilevel probabilistic approach*. Clin Biochem, 2008. 41(14-15): p. 1150-5.
208. van den Hoogen, A., et al., *Long-term trends in the epidemiology of neonatal sepsis and antibiotic susceptibility of causative agents*. Neonatology, 2010. 97(1): p. 22-8.
209. Lukacs, S.L. and S.J. Schrag, *Clinical Sepsis in Neonates and Young Infants, United States, 1988-2006*. The Journal of Pediatrics, 2012. 160(6): p. 960-965.e1.
210. Stoll, B.J., R.C. Holman, and A. Schuchat, *Decline in sepsis-associated neonatal and infant deaths in the United States, 1979 through 1994*. Pediatrics, 1998. 102(2): p. e18.
211. AWMF, L.d.G.f.N.u.P.I.G., et al., *Prophylaxe der Neugeborenssepsis - frühe Form - durch Streptokokken der Gruppe B*. 2008.
212. Dollner, H., L. Vatten, and R. Austgulen, *Early diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6, soluble tumour necrosis*

- factor receptors and soluble adhesion molecules*. J Clin Epidemiol, 2001. 54(12): p. 1251-7.
213. AWMF, L.d.G.f.N.u.P.I.G., *Bakterielle Infektionen bei Neugeborenen*. 2006.
214. Bohnhorst, B., et al., *Procalcitonin and valuable clinical symptoms in the early detection of neonatal late-onset bacterial infection*. Acta Paediatr, 2012. 101(1): p. 19-25.
215. Schelonka, R.L., et al., *Volume of blood required to detect common neonatal pathogens*. J Pediatr, 1996. 129(2): p. 275-8.
216. Squire, E., B. Favara, and J. Todd, *Diagnosis of neonatal bacterial infection: hematologic and pathologic findings in fatal and nonfatal cases*. Pediatrics, 1979. 64(1): p. 60-4.
217. Hotoura, E., et al., *Pre-inflammatory mediators and lymphocyte subpopulations in preterm neonates with sepsis*. Inflammation, 2012. 35(3): p. 1094-101.
218. Ng, P.C. and H.S. Lam, *Biomarkers for late-onset neonatal sepsis: cytokines and beyond*. Clin Perinatol, 2010. 37(3): p. 599-610.
219. Fowlie, P.W. and B. Schmidt, *Diagnostic tests for bacterial infection from birth to 90 days--a systematic review*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1998. 78(2): p. F92-8.
220. Gerdes, J.S., *Clinicopathologic approach to the diagnosis of neonatal sepsis*. Clin Perinatol, 1991. 18(2): p. 361-81.
221. Goldstein, B., B. Giroir, and A. Randolph, *International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. Pediatr Crit Care Med, 2005. 6(1): p. 2-8.
222. Hofer, N., et al., *Performance of the definitions of the systemic inflammatory response syndrome and sepsis in neonates*. J Perinat Med, 2012. 40(5): p. 587-90.
223. Manroe, B.L., et al., *The neonatal blood count in health and disease. I. Reference values for neutrophilic cells*. J Pediatr, 1979. 95(1): p. 89-98.
224. Richardson, D.K., et al., *Score for Neonatal Acute Physiology: a physiologic severity index for neonatal intensive care*. Pediatrics, 1993. 91(3): p. 617-23.
225. Cotton, C.M., *Early, prolonged use of postnatal antibiotics increased the risk of necrotising enterocolitis*. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2010. 95(3): p. 94.
226. Mishra, U.K., et al., *Newer approaches to the diagnosis of early onset neonatal sepsis*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2006. 91(3): p. F208-12.
227. Raynor, L.L., et al., *Cytokine screening identifies NICU patients with Gram-negative bacteremia*. Pediatr Res, 2012. 71(3): p. 261-6.
228. Fioretto, J.R., et al., *Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock*. Cytokine, 2008. 43(2): p. 160-4.
229. Santana, C., et al., *Cord blood levels of cytokines as predictors of early neonatal sepsis*. Acta Paediatr, 2001. 90(10): p. 1176-81.
230. Chiesa, C., et al., *Serial measurements of C-reactive protein and interleukin-6 in the immediate postnatal period: reference intervals and analysis of maternal and perinatal confounders*. Clin Chem, 2001. 47(6): p. 1016-22.
231. Ng, P.C., et al., *Diagnosis of late onset neonatal sepsis with cytokines, adhesion molecule, and C-reactive protein in preterm very low birthweight infants*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 1997. 77(3): p. F221-7.
232. de Bont, E.S., et al., *Diagnostic value of plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF alpha) and interleukin-6 (IL-6) in newborns with sepsis*. Acta Paediatr, 1994. 83(7): p. 696-9.

- 233. Doellner, H., et al., *Interleukin-6 concentrations in neonates evaluated for sepsis*. J Pediatr, 1998. 132(2): p. 295-9.
- 234. Franz, A.R., et al., *Comparison of procalcitonin with interleukin 8, C-reactive protein and differential white blood cell count for the early diagnosis of bacterial infections in newborn infants*. Pediatr Infect Dis J, 1999. 18(8): p. 666-71.
- 235. Blommendahl, J., et al., *Comparison of procalcitonin with CRP and differential white blood cell count for diagnosis of culture-proven neonatal sepsis*. Scand J Infect Dis, 2002. 34(8): p. 620-2.
- 236. Panero, A., et al., *Interleukin 6 in neonates with early and late onset infection*. Pediatr Infect Dis J, 1997. 16(4): p. 370-5.
- 237. de Bont, E.S., et al., *Tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 beta, and interleukin-6 plasma levels in neonatal sepsis*. Pediatr Res, 1993. 33(4 Pt 1): p. 380-3.
- 238. Dilli, D., et al., *Predictive values of neutrophil CD64 expression compared with interleukin-6 and C-reactive protein in early diagnosis of neonatal sepsis*. J Clin Lab Anal, 2010. 24(6): p. 363-70.
- 239. Ali, A.M., et al., *Reliability of serum procalcitonin concentrations for the diagnosis of sepsis in neonates*. Egypt J Immunol, 2008. 15(1): p. 75-84.
- 240. Prinsen, J.H., et al., *Interleukin-6 as diagnostic marker for neonatal sepsis: determination of Access IL-6 cutoff for newborns*. Clin Lab, 2008. 54(5-6): p. 179-83.
- 241. Malik, A., et al., *Beyond the complete blood cell count and C-reactive protein: a systematic review of modern diagnostic tests for neonatal sepsis*. Arch Pediatr Adolesc Med, 2003. 157(6): p. 511-6.
- 242. Reinhart, K., et al., *[Prevention, diagnosis, treatment, and follow-up care of sepsis. First revision of the S2k Guidelines of the German Sepsis Society (DSG) and the German Interdisciplinary Association for Intensive and Emergency Care Medicine (DIVI)]*. Anaesthesist, 2010. 59(4): p. 347-70.
- 243. Brunkhorst, F.M. and K. Reinhart, *[Sepsis therapy -- how effective are the therapy strategies?]*. Chirurg, 2008. 79(9): p. 877-8.
- 244. Robert Koch Insitut. *Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen)*. 2011. Berlin.
- 245. Durila, M., et al., *Early diagnostic markers of sepsis after oesophagectomy (including thromboelastography)*. BMC Anesthesiol, 2012. 12: p. 12.
- 246. Jekarl, D.W., et al., *Procalcitonin as a diagnostic marker and IL-6 as a prognostic marker for sepsis*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2013.
- 247. Ugarte, H., et al., *Procalcitonin used as a marker of infection in the intensive care unit*. Crit Care Med, 1999. 27(3): p. 498-504.
- 248. Suprin, E., et al., *Procalcitonin: a valuable indicator of infection in a medical ICU?* Intensive Care Med, 2000. 26(9): p. 1232-8.
- 249. Koeze, J., et al., *In critically ill patients the procalcitonin level can be misleading*. Crit Care, 2011. 15(2): p. 422.
- 250. Reny, J.L., et al., *Diagnosis and follow-up of infections in intensive care patients: value of C-reactive protein compared with other clinical and biological variables*. Crit Care Med, 2002. 30(3): p. 529-35.
- 251. Gros, A., et al., *The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2012. 38(3): p. 445-52.
- 252. Su, L., et al., *Value of soluble TREM-1, procalcitonin, and C-reactive protein serum levels as biomarkers for detecting bacteremia among sepsis patients*

- with new fever in intensive care units: a prospective cohort study.* BMC Infect Dis, 2012. 12: p. 157.
253. Zakariah, A.N., et al., *Combination of biphasic transmittance waveform with blood procalcitonin levels for diagnosis of sepsis in acutely ill patients.* Crit Care Med, 2008. 36(5): p. 1507-12.
254. Vincent, J.L., *EPIC II: sepsis around the world.* Minerva Anesthesiol, 2008. 74(6): p. 293-6.
255. Vincent, J.L., et al., *The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee.* JAMA, 1995. 274(8): p. 639-44.
256. Harris, S.R., et al., *Evolution of MRSA during hospital transmission and intercontinental spread.* Science, 2010. 327(5964): p. 469-74.
257. Spencer, R.C., *Predominant pathogens found in the European Prevalence of Infection in Intensive Care Study.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 1996. 15(4): p. 281-5.
258. Vincent, J.L., et al., *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units.* JAMA, 2009. 302(21): p. 2323-9.
259. Morel, C.M. and E. Mossialos, *Stoking the antibiotic pipeline.* BMJ, 2010. 340: p. c2115.
260. Siegmund-Schultze, N., *Krankenhausinfektionen: Rasanter Wandel der Erreger.* Deutsches Ärzteblatt, 2010. 107(33): p. A 1570-1573.
261. Jones, A.E., et al., *Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia: a meta-analysis.* Ann Emerg Med, 2007. 50(1): p. 34-41.
262. Etogo-Asse, F.E., et al., *High density lipoprotein in patients with liver failure; relation to sepsis, adrenal function and outcome of illness.* Liver Int, 2012. 32(1): p. 128-36.
263. Tschaikowsky, K., et al., *Predictive value of procalcitonin, interleukin-6, and C-reactive protein for survival in postoperative patients with severe sepsis.* J Crit Care, 2011. 26(1): p. 54-64.
264. Tschaikowsky, K., et al., *Lipopolysaccharide-binding protein for monitoring of postoperative sepsis: complementary to C-reactive protein or redundant?* PLoS One, 2011. 6(8): p. e23615.
265. Devran, O., et al., *C-reactive protein as a predictor of mortality in patients affected with severe sepsis in intensive care unit.* Multidiscip Respir Med, 2012. 7(1): p. 47.
266. Barlage, S., et al., *Changes in HDL-associated apolipoproteins relate to mortality in human sepsis and correlate to monocyte and platelet activation.* Intensive Care Med, 2009. 35(11): p. 1877-85.
267. Gradel, K.O., et al., *Does C-reactive protein independently predict mortality in adult community-acquired bacteremia patients with known sepsis severity?* APMIS, 2012.
268. Lichtenstein, C., et al., *Predictors of survival in sepsis: what is the best inflammatory marker to measure?* Curr Opin Infect Dis, 2012. 25(3): p. 328-36.
269. Povoas, P., et al., *C-reactive protein as an indicator of sepsis.* Intensive Care Med, 1998. 24(10): p. 1052-6.
270. Sakr, Y., et al., *The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature.* Infection, 2008. 36(5): p. 396-407.
271. Ho, K.M. and J. Lipman, *An update on C-reactive protein for intensivists.* Anaesth Intensive Care, 2009. 37(2): p. 234-41.

- 272. Harbarth, S., et al., *Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6, and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2001. 164(3): p. 396-402.
- 273. Ruiz-Alvarez, M.J., et al., *Diagnostic efficacy and prognostic value of serum procalcitonin concentration in patients with suspected sepsis*. J Intensive Care Med, 2009. 24(1): p. 63-71.
- 274. Moretti, D., et al., *Usefulness of procalcitonin upon admission to intensive care in the diagnosis and prognosis of sepsis*. Med Intensiva, 2012.
- 275. Pettila, V., et al., *Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis*. Intensive Care Med, 2002. 28(9): p. 1220-5.
- 276. Schroder, J., et al., *Procalcitonin as a marker of severity in septic shock*. Langenbecks Arch Surg, 1999. 384(1): p. 33-8.
- 277. Jensen, J.U., et al., *Procalcitonin increase in early identification of critically ill patients at high risk of mortality*. Crit Care Med, 2006. 34(10): p. 2596-602.
- 278. Brunkhorst, F.M., O.K. Eberhard, and R. Brunkhorst, *Discrimination of infectious and noninfectious causes of early acute respiratory distress syndrome by procalcitonin*. Crit Care Med, 1999. 27(10): p. 2172-6.
- 279. Gogos, C.A., et al., *Pro- versus anti-inflammatory cytokine profile in patients with severe sepsis: a marker for prognosis and future therapeutic options*. J Infect Dis, 2000. 181(1): p. 176-80.
- 280. Limper, M., et al., *The diagnostic role of procalcitonin and other biomarkers in discriminating infectious from non-infectious fever*. J Infect, 2010. 60(6): p. 409-16.
- 281. Charles, P.E., et al., *Serum procalcitonin for the early recognition of nosocomial infection in the critically ill patients: a preliminary report*. BMC Infect Dis, 2009. 9: p. 49.
- 282. van Nieuwkoop, C., et al., *Procalcitonin reflects bacteremia and bacterial load in urosepsis syndrome: a prospective observational study*. Crit Care, 2010. 14(6): p. R206.
- 283. Charles, P.E., et al., *Impact of previous sepsis on the accuracy of procalcitonin for the early diagnosis of blood stream infection in critically ill patients*. BMC Infect Dis, 2008. 8: p. 163.
- 284. Patel, R.T., et al., *Interleukin 6 is a prognostic indicator of outcome in severe intra-abdominal sepsis*. Br J Surg, 1994. 81(9): p. 1306-8.
- 285. Heper, Y., et al., *Evaluation of serum C-reactive protein, procalcitonin, tumor necrosis factor alpha, and interleukin-10 levels as diagnostic and prognostic parameters in patients with community-acquired sepsis, severe sepsis, and septic shock*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2006. 25(8): p. 481-91.
- 286. Panacek, E.A., et al., *Efficacy and safety of the monoclonal anti-tumor necrosis factor antibody F(ab')₂ fragment afelimomab in patients with severe sepsis and elevated interleukin-6 levels*. Crit Care Med, 2004. 32(11): p. 2173-82.
- 287. Zhou, H., et al., *[Changes in serum contents of interleukin-6 and interleukin-10 and their relation with occurrence of sepsis and prognosis of severely burned patients]*. Zhonghua Shao Shang Za Zhi, 2012. 28(2): p. 111-5.
- 288. Chalupa, P., et al., *Evaluation of potential biomarkers for the discrimination of bacterial and viral infections*. Infection, 2011. 39(5): p. 411-7.
- 289. Engel, A., et al., *An analysis of interleukin-8, interleukin-6 and C-reactive protein serum concentrations to predict fever, gram-negative bacteremia and complicated infection in neutropenic cancer patients*. Infection, 1998. 26(4): p. 213-21.

290. Watanabe, E., et al., *Cytokine-related genotypic differences in peak interleukin-6 blood levels of patients with SIRS and septic complications*. J Trauma, 2005. 59(5): p. 1181-9; discussion 1189-90.
291. Gordon, B.R., et al., *Low lipid concentrations in critical illness: implications for preventing and treating endotoxemia*. Crit Care Med, 1996. 24(4): p. 584-9.
292. Kumaraswamy, S.B., et al., *Decreased plasma concentrations of apolipoprotein M in sepsis and systemic inflammatory response syndromes*. Crit Care, 2012. 16(2): p. R60.
293. Berbee, J.F., et al., *Plasma apolipoprotein C1 correlates with increased survival in patients with severe sepsis*. Intensive Care Med, 2008. 34(5): p. 907-11.
294. Biller, K., et al., *Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection*. Shock, 2014. 42(2): p. 129-32.
295. Giovannini, I., et al., *Pathophysiologic correlates of hypocholesterolemia in critically ill surgical patients*. Intensive Care Med, 1999. 25(7): p. 748-51.
296. Gui, D., et al., *Hypocholesterolemia and risk of death in the critically ill surgical patient*. Intensive Care Med, 1996. 22(8): p. 790-4.
297. Vermont, C.L., et al., *Serum lipids and disease severity in children with severe meningococcal sepsis*. Crit Care Med, 2005. 33(7): p. 1610-5.
298. Chiarla, C., I. Giovannini, and J.H. Siegel, *The relationship between plasma cholesterol, amino acids and acute phase proteins in sepsis*. Amino Acids, 2004. 27(1): p. 97-100.
299. Grion, C.M., et al., *Lipoproteins and CETP levels as risk factors for severe sepsis in hospitalized patients*. Eur J Clin Invest, 2010. 40(4): p. 330-8.
300. Lopez-Martinez, J., M. Sanchez-Castilla, and A. Garcia-de-Lorenzo, *Hypocholesterolemia in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2000. 26(2): p. 259-60.
301. Chiarla, C., et al., *Relationship of plasma cholesterol level to doses of branch-chain amino acids in sepsis*. Crit Care Med, 1990. 18(1): p. 32-6.
302. Khovidhunkit, W., et al., *Effects of infection and inflammation on lipid and lipoprotein metabolism: mechanisms and consequences to the host*. J Lipid Res, 2004. 45(7): p. 1169-96.
303. Hudgins, L.C., et al., *A single intravenous dose of endotoxin rapidly alters serum lipoproteins and lipid transfer proteins in normal volunteers*. J Lipid Res, 2003. 44(8): p. 1489-98.
304. Leardi, S., et al., *[Blood levels of cholesterol and postoperative septic complications]*. Ann Ital Chir, 2000. 71(2): p. 233-7.
305. Iribarren, C., et al., *Cohort study of serum total cholesterol and in-hospital incidence of infectious diseases*. Epidemiol Infect, 1998. 121(2): p. 335-47.
306. Lopez Martinez, J., et al., *[The usefulness of cholesterol as a nutritional-metabolic marker in the septic patient]*. Nutr Hosp, 1995. 10(1): p. 24-31.
307. Fu, Y., et al., *[Diagnostic values of procalcitonin, interleukin-6, C reactive protein and serum amyloid A in sepsis]*. Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban, 2012. 43(5): p. 702-5.
308. Patil, V.K., et al., *Associations between procalcitonin and markers of bacterial sepsis*. Medicina (Kaunas), 2012. 48(8): p. 383-7.
309. Riedel, S., *Procalcitonin and the role of biomarkers in the diagnosis and management of sepsis*. Diagn Microbiol Infect Dis, 2012. 73(3): p. 221-7.
310. Brodska, H., et al., *Significantly higher procalcitonin levels could differentiate Gram-negative sepsis from Gram-positive and fungal sepsis*. Clin Exp Med, 2012.

- 311. Dellinger, R.P., et al., *Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012*. Crit Care Med, 2013. 41(2): p. 580-637.
- 312. Liu, H.L., G.H. Liu, and Q.B. Ma, [Value of procalcitonin in the early diagnosis of sepsis in Department of Emergency]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2012. 24(5): p. 298-301.
- 313. Mica, L., et al., *The impact of body mass index on the development of systemic inflammatory response syndrome and sepsis in patients with polytrauma*. Injury, 2012.
- 314. Pova, P., et al., *C-reactive protein in critically ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia*. Crit Care, 2011. 15(3): p. R129.
- 315. van Genderen, M.E., et al., *Serum C-reactive protein as a predictor of morbidity and mortality in intensive care unit patients after esophagectomy*. Ann Thorac Surg, 2011. 91(6): p. 1775-9.
- 316. Welsch, T., et al., *Persisting elevation of C-reactive protein after pancreatic resections can indicate developing inflammatory complications*. Surgery, 2008. 143(1): p. 20-8.
- 317. Kopterides, P., et al., *Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. Crit Care Med, 2010. 38(11): p. 2229-41.
- 318. Kopterides, P. and I. Tsangaris, *Procalcitonin and sepsis: recent data on diagnostic utility prognostic potential and therapeutic implications in critically ill patients*. Minerva Anesthesiol, 2012. 78(7): p. 823-35.
- 319. Li, H., et al., *Meta-analysis and systematic review of procalcitonin-guided therapy in respiratory tract infections*. Antimicrob Agents Chemother, 2011. 55(12): p. 5900-6.
- 320. Bouadma, L., et al., *Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial*. Lancet, 2010. 375(9713): p. 463-74.
- 321. Hochreiter, M., et al., *Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial*. Crit Care, 2009. 13(3): p. R83.
- 322. Nobre, V., et al., *Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial*. Am J Respir Crit Care Med, 2008. 177(5): p. 498-505.
- 323. Schroeder, S., et al., *Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study*. Langenbecks Arch Surg, 2009. 394(2): p. 221-6.
- 324. Stolz, D., et al., *Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study*. Eur Respir J, 2009. 34(6): p. 1364-75.
- 325. Roberts, R.R., et al., *Hospital and societal costs of antimicrobial-resistant infections in a Chicago teaching hospital: implications for antibiotic stewardship*. Clin Infect Dis, 2009. 49(8): p. 1175-84.
- 326. Heyland, D.K., et al., *Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: a systematic review and an economic evaluation*. Crit Care Med, 2011. 39(7): p. 1792-9.
- 327. Reinhart, K. and M. Meisner, *Biomarkers in the critically ill patient: procalcitonin*. Crit Care Clin, 2011. 27(2): p. 253-63.

328. de Kruif, M.D., et al., *The influence of corticosteroids on the release of novel biomarkers in human endotoxemia*. Intensive Care Med, 2008. 34(3): p. 518-22.
329. Muller, B., et al., *High circulating levels of the IL-1 type II decoy receptor in critically ill patients with sepsis: association of high decoy receptor levels with glucocorticoid administration*. J Leukoc Biol, 2002. 72(4): p. 643-9.
330. Osler, W., *The Evolution of Modern Medicine*. 1904.
331. Nathan, C., *Points of control in inflammation*. Nature, 2002. 420(6917): p. 846-52.
332. Ricci, L. and N. Machiavelli, *The prince*. 1903: Grant Richards.
333. Adib-Conquy, M. and J.M. Cavaillon, *[Host inflammatory and anti-inflammatory response during sepsis]*. Pathol Biol (Paris), 2012. 60(5): p. 306-13.
334. Mokart, D., et al., *Procalcitonin, interleukin 6 and systemic inflammatory response syndrome (SIRS): early markers of postoperative sepsis after major surgery*. Br J Anaesth, 2005. 94(6): p. 767-73.
335. Tsangaris, I., et al., *Diagnostic and prognostic value of procalcitonin among febrile critically ill patients with prolonged ICU stay*. BMC Infect Dis, 2009. 9: p. 213.
336. Venkatesh, B., et al., *Changes in serum procalcitonin and C-reactive protein following antimicrobial therapy as a guide to antibiotic duration in the critically ill: a prospective evaluation*. Anaesth Intensive Care, 2009. 37(1): p. 20-6.
337. Kruger, P., et al., *A Multicentre Randomised Trial of Atorvastatin Therapy in Intensive Care Patients with Severe Sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2013.
338. Brown, R.S., Jr., et al., *Model for end-stage liver disease and Child-Turcotte-Pugh score as predictors of pretransplantation disease severity, posttransplantation outcome, and resource utilization in United Network for Organ Sharing status 2A patients*. Liver Transpl, 2002. 8(3): p. 278-84.
339. Shousha, S., *Oestrogen receptor status of breast carcinoma: Allred/H score conversion table*. Histopathology, 2008. 53(3): p. 346-7.
340. de Visser, C.L., et al., *Prediction of coronary heart disease: a comparison between the Copenhagen risk score and the Framingham risk score applied to a Dutch population*. J Intern Med, 2003. 253(5): p. 553-62.
341. Clec'h, C., et al., *Differential diagnostic value of procalcitonin in surgical and medical patients with septic shock*. Crit Care Med, 2006. 34(1): p. 102-7.
342. Barochia, A.V., et al., *Risk of death and the efficacy of eritoran tetrasodium (E5564): design considerations for clinical trials of anti-inflammatory agents in sepsis*. Crit Care Med, 2010. 38(1): p. 306-8.
343. Vincent, J.L. and D. Mercan, *Dear Sirs, what is your PCT?* Intensive Care Med, 2000. 26(9): p. 1170-1.
344. Arnon, S. and I. Litmanovitz, *Diagnostic tests in neonatal sepsis*. Curr Opin Infect Dis, 2008. 21(3): p. 223-7.
345. Arnon, S., et al., *Serum amyloid A: an early and accurate marker of neonatal early-onset sepsis*. J Perinatol, 2007. 27(5): p. 297-302.
346. Cernada, M., et al., *Cord blood interleukin-6 as a predictor of early-onset neonatal sepsis*. Acta Paediatr, 2012. 101(5): p. e203-7.
347. Reyna-Figueroa, J., et al., *[Disparity in the criteria for including patients with neonatal sepsis in scientific medical studies. Are we swimming in a sea without limits?]*. An Pediatr (Barc), 2006. 65(6): p. 536-40.
348. Messer, J., et al., *Evaluation of interleukin-6 and soluble receptors of tumor necrosis factor for early diagnosis of neonatal infection*. J Pediatr, 1996. 129(4): p. 574-80.

- 349. Benitz, W.E., *Adjunct laboratory tests in the diagnosis of early-onset neonatal sepsis*. Clin Perinatol, 2010. 37(2): p. 421-38.
- 350. Mathers, N.J. and F. Pohlandt, *Diagnostic audit of C-reactive protein in neonatal infection*. Eur J Pediatr, 1987. 146(2): p. 147-51.
- 351. Mehr, S. and L.W. Doyle, *Cytokines as markers of bacterial sepsis in newborn infants: a review*. Pediatr Infect Dis J, 2000. 19(9): p. 879-87.
- 352. Ceccon, M.E., et al., *[Interleukins 6 and C-reactive protein for the diagnosis of late onset sepsis in the newborn infant]*. Rev Assoc Med Bras, 2006. 52(2): p. 79-85.
- 353. Khassawneh, M., et al., *Diagnostic markers for neonatal sepsis: comparing C-reactive protein, interleukin-6 and immunoglobulin M*. Scand J Immunol, 2007. 65(2): p. 171-5.
- 354. Kurt, A.N., et al., *Serum IL-1beta, IL-6, IL-8, and TNF-alpha levels in early diagnosis and management of neonatal sepsis*. Mediators Inflamm, 2007. 2007: p. 31397.
- 355. Celik, I.H., et al., *What are the cut-off levels for IL-6 and CRP in neonatal sepsis?* J Clin Lab Anal, 2010. 24(6): p. 407-12.
- 356. Batfalsky, A., et al., *Diagnostic value of an interleukin-6 bedside test in term and preterm neonates at the time of clinical suspicion of early- and late-onset bacterial infection*. Neonatology, 2012. 102(1): p. 37-44.
- 357. Berner, R., et al., *Plasma levels and gene expression of granulocyte colony-stimulating factor, tumor necrosis factor-alpha, interleukin (IL)-1beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule-1 in neonatal early onset sepsis*. Pediatr Res, 1998. 44(4): p. 469-77.
- 358. Abdollahi, A., et al., *Diagnostic Value of Simultaneous Measurement of Procalcitonin, Interleukin-6 and hs-CRP in Prediction of Early-Onset Neonatal Sepsis*. Mediterr J Hematol Infect Dis, 2012. 4(1): p. e2012028.
- 359. Laborada, G., et al., *Diagnostic value of cytokines and C-reactive protein in the first 24 hours of neonatal sepsis*. Am J Perinatol, 2003. 20(8): p. 491-501.
- 360. Hotoura, E., et al., *Tracking changes of lymphocyte subsets and pre-inflammatory mediators in full-term neonates with suspected or documented infection*. Scand J Immunol, 2011. 73(3): p. 250-5.
- 361. Schultz, C., et al., *Enhanced interleukin-6 and interleukin-8 synthesis in term and preterm infants*. Pediatr Res, 2002. 51(3): p. 317-22.
- 362. Schultz, C., et al., *Immature anti-inflammatory response in neonates*. Clin Exp Immunol, 2004. 135(1): p. 130-6.
- 363. Lavoie, P.M., et al., *Profound lack of interleukin (IL)-12/IL-23p40 in neonates born early in gestation is associated with an increased risk of sepsis*. J Infect Dis, 2010. 202(11): p. 1754-63.
- 364. Kilpatrick L, H.M., *Cytokines and the inflammatory response.*, in *Fetal and Neonatal Physiology*, F.W. Polin RA, eds., Editor. 1997, W.B. Saunders: Philadelphia. p. 1967-78.
- 365. Yachie, A., et al., *Defective production of interleukin-6 in very small premature infants in response to bacterial pathogens*. Infect Immun, 1992. 60(3): p. 749-53.

3.2 **Abkürzungsverzeichnis**

ACCM	American College of Critical Care Medicine
ACCP	American College of Chest Physicians
aGvHR	acute Graft versus Host Reaction
ANV	Akutes Nierenversagen
APACHE-Score	Acute Physiology And Chronic Health Evaluation Score
APGAR-Score	Score zur klinischen Beurteilungen von Neugeborenen direkt postnatal
AUC	Area under the Curve (Fläche unter der Kurve)
AWMF	Arbeitsgemeinschaft d. Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ	Allgemeinzustand
BAA	Bauchaortenaneurysma
BAL	Bronchio-alveoläre Lavage
CARS	Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome
CRIB	Clinical Risk Index for Babies
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DIC	Disseminierte Intravasale Coagulopathie
ECLIA	Elektrochemilumineszenz Immunoassay
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
ELISA	Enzyme-linked Immunosorbent Assay
EOS	Early-onset Sepsis
GCS	Glasgow Coma Scale
Hb	Hämoglobin
HELLP	Gestose, H aemolysis E levated L iver enzyme levels L ow P latelet count
Hib	Haemophilus influenza
HIT	Heparin induzierte Thrombozytopenie
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICB	Intracranielle Blutung
ICU	Intensive Care Unit
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IL-6	Interleukin-6
IMCU	Intermediate Care Unit
iNOS	Stickstoffmonoxid(NO)-Synthase von Makrophagen produziert, i=inducible
I/T-Ratio	Verhältnis unreife/reife Neutrophile im Diff. Blutbild, Maß d. Linksverschiebung
KNS	Koagulase negative Streptokokken
LOS	Late-onset Sepsis
MAP	Middle Arterial Pressure (Mittlerer arterieller Blutdruck)
MEDS-Score	Mortality in Emergency Department Sepsis Score
MOF	Multi Organ Failure
MODS	Multi Organ Dysfunction Syndrom
MRT	Magnetresonanztomographie
NPV	Negative Predictive Value (Negativer prädiktiver Wert)
PCT	Procalcitonin

PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PICCO	Pulse Contour Cardiac Output, dt. Pulskontur-Herzeitvolumen, spezialisierte invasive Kreislauf-Monitoring-Methode der Firma Pulsion Medical Systems
PIRO	Predisposition, Infection, Reaction, Organdysfunciton
PPV	Positive Predictive Value (Positiver prädiktiver Wert)
PSSC	Physiologic State Classification
ROC	Receiver Operating Caracteristic
SAPS	Simplified Acute Physiology Score
SCCM	Society of Critical Care Medicine
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrom
SNAP	Score for Neonatal Acute Physiology
SOFA-Score	Sepsis-related Organ Failure Assessment score
TNF α	Tumor-Nekrose-Faktor- α
TRACE	Time Resolved Amplified Cryptate Emission
VAC	Vacuum Assisted Closure-Therapy, spezielle Art der Wundbehandlung
ZVK	Zentralvenöser Katheter

3.3 Verzeichnis der Tabellen und Abbildungen

3.3.1 Tabellen

Tabelle 1 Einteilung nach ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz [20]	5
Tabelle 2 Genetische Erkrankungen mit erhöhtem Sepsis-Risiko [15, 49-51].....	7
Tabelle 3 Biomarker und Scores zur Diagnose und Einschätzung eines inflammatorischen Geschehens, teilweise modifiziert nach Lever [14, 15, 67]	9
Tabelle 4 Einteilung nach ACCP/SCCM-Konsensuskonferenz [20]	20
Tabelle 5 Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstests für die Messwerte der Erwachsenen	33
Tabelle 6 Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest für die Messwerte der Neugeborenen	34
Tabelle 7 Übersicht Kenndaten Patientenkollektiv Erwachsene	35
Tabelle 8 Grunderkrankungen.....	35
Tabelle 9 SIRS-/Sepsisursachen bei Erstdiagnose	36
Tabelle 10 SIRS-/Sepsisursachen im Verlauf	37
Tabelle 11 Zusammenhang von Schweregrad und Grunderkrankungen	38
Tabelle 12 Zusammenhang von Schweregrad und SIRS-/Sepsisursache	39
Tabelle 13 Zusammenhang von Schweregrad und Mortalität.....	40
Tabelle 14 Zusammenhang von Schweregrad und Anzahl positiver SIRS-Kriterien.....	40
Tabelle 15 Zusammenhang von Schweregrad und positiven SIRS-Kriterien	41
Tabelle 16 Höhe der Marker in Abhängigkeit der erfüllten SIRS-Kriterien.....	41
Tabelle 17 ROC-Analyse CRP-Wert - Infektionsstatus.....	43
Tabelle 18 ROC-Analysen CRP-Wert - Schweregrad der infl. Reaktion	45
Tabelle 19 ROC-Analyse PCT-Wert - Infektionsstatus	47
Tabelle 20 ROC-Analysen PCT-Wert - Schweregrad der infl. Reaktion	49
Tabelle 21 ROC-Analyse IL-6-Wert - Infektionsstatus	51
Tabelle 22 ROC-Analysen IL-6-Wert - Schweregrad der infl. Reaktion	53
Tabelle 23 ROC-Analysen Cholesterinwert - ICU-Mortalität	56
Tabelle 24 ROC-Analyse Cholesterinwert - Infektionsstatus	58

Tabelle 25 ROC-Analysen Cholesterinwert - Schweregrad der infl. Reaktion	60
Tabelle 26 ROC-Analysen Cholesterinwert - ICU-Mortalität	62
Tabelle 27 ROC-Analysen alle Marker - Infektionsstatus	64
Tabelle 28 ROC-Analysen alle Marker für SIRS – Sepsis	66
Tabelle 29 ROC-Analysen alle Marker für Sepsis – schwere Sepsis	67
Tabelle 30 ROC-Analysen alle Marker für schwere Sepsis – septischer Schock	68
Tabelle 31 ROC-Analysen alle Marker für SIRS – nicht-SIRS	69
Tabelle 32 Übersicht über signifikante Veränderungen der Marker im Verlauf	71
Tabelle 33 Verteilung des Geburtsgewichts	85
Tabelle 34 Übersicht Kenndaten Patientenkollektiv Neugeborene	85
Tabelle 35 Verteilung des Gestationsalters bei Geburt	86
Tabelle 36 Aufnahmediagnosen Neugeborene	86
Tabelle 37 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Neugeborenen - Infektionsstatus	87
Tabelle 38 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Neugeborenen - Sepsis	89
Tabelle 39 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Frühgeborenen - Infektionsstatus	90
Tabelle 40 ROC-Analyse Interleukin 6 bei Frühgeborenen - Sepsis	91

3.3.2 Abbildungen

Abbildung 1 Pathophysiologie (vereinfacht)	3
Abbildung 2 Vereinfachtes Testprinzip des Elecsys 2010® von Roche für IL-6	24
Abbildung 3 Vereinfachtes Testprinzip des Elecsys 2010® von Roche für PCT	25
Abbildung 4 Testprinzip des COBAS INTEGRA® 800 für Cholesterin	26
Abbildung 5 Vereinfachtes Testprinzip des COBAS INTEGRA® 800 für CRP	26
Abbildung 6 Beispiel-Boxplot	32
Abbildung 7 Beispiel-ROC-Kurven	32
Abbildung 8 Beispiel-Streudiagramm	33
Abbildung 9 Beispiel-Liniendiagramm	33
Abbildung 10 Histogramme Erwachsene	34
Abbildung 11 Histogramm Neugeborene	34
Abbildung 12 Höhe der Marker vs. Anzahl erfüllter SIRS-Kriterien	42
Abbildung 13 Boxplots CRP-Werte vs. Infektionsstatus	43
Abbildung 14 Boxplots CRP-Werte vs. Schweregrad	44
Abbildung 15 CRP-Werte nach Grunderkrankung der Patienten	45
Abbildung 16 CRP-Werte nach SIRS-/Sepsisursachen	46
Abbildung 17 Boxplots PCT-Werte vs. Infektionsstatus	47
Abbildung 18 Boxplots PCT-Werte vs. Schweregrad	48
Abbildung 19 PCT-Werte nach Grunderkrankung der Patienten	50
Abbildung 20 PCT-Werte nach SIRS-/Sepsisursachen	50
Abbildung 21 Boxplots IL-6-Werte vs. Infektionsstatus	51
Abbildung 22 Boxplots IL-6-Werte vs. Schweregrad	52
Abbildung 23 IL-6-Werte nach Grunderkrankung der Patienten	53
Abbildung 24 IL-6-Werte nach SIRS-/Sepsisursachen	54
Abbildung 25 Boxplots Cholesterinwerte vs. ICU-Mortalität	55
Abbildung 26 Boxplots Cholesterinwerte vs. ICU-Mortalität von Patienten mit Infektion	56
Abbildung 27 ROC-Kurven Cholesterinwerte - ICU-Mortalität	57
Abbildung 28 Boxplots Cholesterinwerte vs. Infektionsstatus	58

Abbildung 29 Boxplots Cholesterinwerte vs. Schweregrad.....	59
Abbildung 30 Cholesterinwerte nach Grunderkrankung der Patienten	61
Abbildung 31 Cholesterinwerte nach SIRS-/Sepsisursachen	61
Abbildung 32 ROC-Kurven Cholesterinwerte - ICU-Mortalität	63
Abbildung 33 ROC-Kurven CRP-, PCT-, IL-6-Werte - ICU-Mortalität	63
Abbildung 34 ROC-Kurven alle Marker Studie - Infektionsstatus	64
Abbildung 35 ROC-Kurven alle Marker für SIRS – Sepsis	66
Abbildung 36 ROC-Kurven alle Marker Sepsis – schwere Sepsis.....	67
Abbildung 37 ROC-Kurven alle Marker für schwere Sepsis – septischer Schock	68
Abbildung 38 ROC-Kurven alle Marker für SIRS – nicht-SIRS	69
Abbildung 39 Korrelation CRP-Wert bei Aufnahme - ICU-Liegedauer	70
Abbildung 40 CRP- und IL-6-Verläufe über zwei Tage vor Manifestation einer Neuinfektionen	72
Abbildung 41 Repräsentativer Verlauf der Marker eines P. vor und nach einer Kathetersepsis	73
Abbildung 42 Cholesterin-Verlauf zwischen Vortag und Tag der klinischen Verschlechterung	73
Abbildung 43 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer klinischen Verschlechterung.....	74
Abbildung 44 Cholesterin-Verlauf zwischen Vortag und Tag eines „klinischen Ereignisses“	75
Abbildung 45 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten vor und nach einer Aspiration	75
Abbildung 46 IL-6-Verlauf zwischen Vortag und Tag eines „relevanten Ereignisses“	76
Abbildung 47 Repräsentativer Verlauf der Marker eines P. vor und nach einer Darmperforation.....	77
Abbildung 48 CRP-, PCT-, IL-6- & Cholesterinverläufe nach einer „therapeutischen Maßnahme“	78
Abbildung 49 Repräsentativer Verlauf der Marker eines Patienten nach mehreren Maßnahmen	79
Abbildung 50 PCT-, IL-6- & Cholesterinverläufe nach Verstärkung einer Antibiotikatherapie	80
Abbildung 51 Repräsentativer Verlauf der Marker eines nach Verstärkung der Antibiotikatherapie	81
Abbildung 52 PCT- & Cholesterinverläufe nach laborgesteuerter Reduktion der Antibiotikatherapie ..	81
Abbildung 53 Repräsentativer Verlauf der Marker eines P. nach Reduktion der Antibiotikatherapie...	82
Abbildung 54 CRP-/IL-6-/Cholesterinwerte von Patienten mit SIRS mit/ohne Z.n. Transfusionen.....	84
Abbildung 55 Boxplots IL-6-Werte vs. Infektionsstatus (Neugeborene)	87
Abbildung 56 ROC-Kurve IL-6-Werte – Infektionsstatus (Neugeborene)	88
Abbildung 57 Boxplots IL-6-Werte vs. Sepsisstatus (Neugeborene)	88
Abbildung 58 ROC-Kurve IL-6-Werte – Sepsis (Neugeborene).....	89
Abbildung 59 Boxplots IL-6-Werte vs. Infektionsstatus (Frühgeborene).....	90
Abbildung 60 ROC-Kurve IL-6-Werte – Infektion (Frühgeborene).....	90
Abbildung 61 Boxplots IL-6-Werte vs. Sepsisstatus (Frühgeborene)	91
Abbildung 62 ROC-Kurve IL-6-Werte – Sepsis (Frühgeborene).....	92
Abbildung 63 Boxplots der IL-6-Werte von Früh- und Reifgeborenen mit und ohne Infektion	92

3.4 **Formulare/Dokumente**

1. Aufnahmebogen Erwachsene – „ Diagnosekriterien [...] ACCP/SCCM-Konsensus-Konferenz-Kriterien“
2. Votum der Ethikkommission
3. Empirisches Antibiotika Therapieschema der Intensivstation
4. Surveillance-Protokolls NEO-KISS des Robert-Koch-Institutes

Fallzahl:

Datum:

Die „ACCP/SCCM-Kriterien“ zur Diagnose der Systemischen Inflammationsreaktion („SIRS“) und Sepsis

„SIRS“

- Körper-Kerntemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$ oder $< 36^{\circ}\text{C}$
- Tachykardie
Herzfrequenz $> 90/\text{min}$
- Tachypnoe oder Hyperventilation
 > 20 Atemzüge pro Minute, oder $\text{PaCO}_2 < 4,3\text{ kPa}$ ($< 32\text{ mmHg}$)
- Leukozytose, Leukopenie, oder Linksverschiebung im Differentialblutbild
 $> 12\text{ G/l}$ oder $< 4\text{ G/l}$ oder Verhältnis Unreife zur Gesamtzahl der neutrophilen Granulozyten $> 0,1$

„Sepsis“ = Symptome des „SIRS“ und infektiöse Ursache der Erkrankung

„schwere Sepsis“ = „Sepsis“ und Organdysfunktion:

Symptome der Sepsis

und

Zeichen der Organdysfunktion

- arterielle Hypotonie:
 - arterieller systolischer Blutdruck $< 90\text{ mmHg}$
 - Rückgang des Blutdrucks um mehr als 40 mmHg
 - reversibel durch Flüssigkeitsgabe

oder

- Hypoperfusion mit systemischer Auswirkung:
 - Laktat-Azidose
 - Oligurie
 - ZNS-Symptomatik
 - Andere Organmanifestationen

„Septischer Schock“ = „schwere Sepsis“ + arterielle Hypotonie:

„Schwere Sepsis“

und

arterielle Hypotonie trotz Flüssigkeitsgabe (die Verwendung von Katecholaminen ist erforderlich)

und

Hypoperfusion, wie bei „schwere Sepsis“

Sehr geehrter Herr Prim. Doz. Dr. Fraunberger,

in Ihrem E-Mail vom 27. Okt. 2008 an die EK-Geschäftsstelle teilen Sie uns mit, dass Sie das nicht verbrauchte (zu verwerfende) Restmaterial von Blutproben dazu verwenden (wollen), die Untersuchungsergebnisse verschiedener Testkits miteinander zu vergleichen. In diesem Zusammenhang fragen Sie an, ob und wenn ja, welche Art von Ethikantrag für solcher Untersuchungen notwendig ist. Dazu kann ich Ihnen die folgenden Informationen übermitteln:

Die rechtliche Verpflichtung, vor der Durchführung einer Studie das Votum einer Ethikkommission einzuholen, enthalten nur die Bestimmungen des AMG (für die Prüfung von Arzneimitteln), des MPG (für die Prüfung von Medizinprodukten) und des Spitalgesetzes (für die Prüfung neuer Methoden). Im Gentechnikgesetz (GTG) wird die Genehmigung durch das BMGFJ nach Anhörung einer so genannten Gentechnikkommission nur dann angeordnet, wenn es sich um ein Projekt der somatischen Gentherapie handelt. In Ermangelung eines übergeordneten Forschungsgesetzes gibt es für wissenschaftliche Vorhaben anderer Art keine bereichsspezifischen Regelungen. Dies gilt beispielsweise für epidemiologische Projekte, systematische Genanalysen, Fragebogenaktionen, ernährungs- oder sportwissenschaftliche Untersuchungen, diagnostische Screenings, Auswertung von Krankenakten oder bildgebenden Verfahren, etc.

Die Befassung einer Ethikkommission mit nicht-interventionellen humanmedizinischen Forschungsprojekten ist also gesetzlich nicht angeordnet und so gesehen nicht erforderlich. Trotzdem wird häufig auch für solche Vorhaben die Stellungnahme einer Ethikkommission beantragt, weil dies zur Publikation von vielen wissenschaftlichen Journalen verlangt wird oder als Voraussetzung zur Erlangung einer Förderung gilt oder einfach deshalb, um den Vorgaben der Deklaration von Helsinki (Punkte 1. und 13.) zu entsprechen. Solche Einreichungen können von unserer Kommission iSd § 13 Abs. 1 SpG auch angenommen und behandelt werden, wenn bestimmte Bedingungen erfüllt sind. Jedenfalls wird grundsätzlich geprüft, ob das geplante Vorhaben inhaltlich in die Zuständigkeit der Ethikkommission (für Projekte der medizinischen Forschung) fällt. Dabei wird insbesondere beurteilt, ob tatsächlich die Kriterien (Studiendesign, -hintergrund, -hypothese und -ziele; Dokumentation; Biometrie, usw.) einer wissenschaftlichen Untersuchung gegeben sind.

Im konkreten Fall kann ich Ihren Ausführungen nicht entnehmen, ob es sich vielleicht um so genannte IVD (In-vitro-Diagnostika)-Leistungsbewertungsprüfungen handelt, deren Durchführung in § 65a MPG geregelt ist. Für diese „Zulassungsverfahren“ wird die Befassung einer Ethikkommission derzeit nicht angeordnet, jedoch soll dies mit der nächsten MPG-Novelle geändert werden. Grundsätzliche Informationen über eine anderweitige Verwendung von Daten zum Zwecke wissenschaftlicher Untersuchungen, die keine personenbezogenen Ergebnisse zum Ziel haben, vermittelt § 46 Abs 1 DSG:

§ 46. (1) Für Zwecke wissenschaftlicher oder statistischer Untersuchungen, die keine personenbezogenen Ergebnisse zum Ziel haben, darf der Auftraggeber der Untersuchung alle Daten verwenden, die

- 1. öffentlich zugänglich sind oder*
- 2. der Auftraggeber für andere Untersuchungen oder auch andere Zwecke zulässigerweise ermittelt hat oder*
- 3. für den Auftraggeber nur indirekt personenbezogen sind.*

Andere Daten dürfen nur unter den Voraussetzungen des Abs. 2 Z 1 bis 3 verwendet werden.

Mit freundlichen Grüßen

Helmut Grimm

Dr. Helmut Grimm

EK des Landes Vorarlberg

Rathausstraße 15

A-6900 Bregenz

Tel. (Di. u. Do., 10 – 12 Uhr): +43/5574/58372

Fax: +43/5574/58372

Empirische Antibiotica-Therapie* (bis zum Eintreffen eines Antibiotogrammes)

Infektion	Typ, Kommentar	Antibiotica
Pneumonie	1. Community acquired pneumonia, immunkompetent	1. Clavamox 3 x 2,2g oder Rocephin 1 x 4g, Pat. > 60 a (oder V.a. atypische Pneumonie): zusätzlich Klacid
	2. Nosocomiale Pneumonie	2. Tazonam 3 x 4 g
	3. Immunocompromised host	3. wie 2, immer Rücksprache mit Bakteriologie
Aspiration	Keine Antibiotika ohne Infektionszeichen, sonst Clavamox oder Tazonam	
Exacerbierte COPD	1. ohne Pneumoniezeichen	1. ev. Rocephin oder Clavamox
	2. mit Pneumoniezeichen	2. Rocephin oder Clavamox
Epiglottitis	1. Üblicherweise Haemophilus influenzae	1. Rocephin oder Clavamox
Meningitis/ encephalitis	1. V.a. bakteriell, gewöhnlich: Meningo-coccus, Pneumococcus, oder H. influenzae	1. Rocephin 1 x 4 g, < 2 a oder > 60 a oder Schwangere: zusätzlich Ampicillin
	2. V.a. viral	2. Acyclovir 10 mg/kg IV 8-stdl wenn nicht eindeutig bakteriell
Harntrakt- infektion	1. Ohne systemische Sepsis bei Pat. Mit Harnkatheter	1. Keine Behandlung, Kath. Entfernen oder wechseln
	2. With systemic sepsis	2. Tavanic oder Rocephin
Intraabdominelle Sepsis	1. Faecale Peritonitis, Darmperforation	1. Clavamox oder Rocephin + Anaerobex, bei Hospitalisierten Pat: Tazonam
	2. rezid. Peritonitis oder Therapieversager	2. Tazonam + Rücksprache mit Bakt.
Pancreatitis	1. Ohne Evidenz infizierter Nekrosen	1. Keine Antibiotika
	2. CT-Evidenz infizierter Nekrosen	2. Ceftriaxone + Metronidazol
Biliäre Sepsis	1. Acute Cholecystitis	1. Clavamox oder Rocephin
	2. Ascending cholangitis	2. Clavamox oder Rocephin + Anaerobex
Gynaekolog. Sepsis		1. Clavamox oder Rocephin + Anaerobex
V.a. Bacterielle Endocarditis	1. Außerhalb des Spitals: 3 x Blutkultur, ev. Änderung nach	1. Penicillin + Netilmycin (+ Floxapen bis Resistenz vorliegt)

	48 Std	
	2. In-hospital, oder prothetische Klappe in situ	2. Vancomycin + Netilmycin
Pilzsepsis	1. V.a. Candidiasis 2. V.a. Aspergillosis 1. Amphotericin: 10 mg (IV über 2 Stunden) <i>wenn OK</i> , Rest der Dosis über 4 Stunden 2. Alle potentiellen Infektionsquellen entfernen (Katheter etc) 3. Dosisanpassung bei Niereninsuffizienz (Diflucan als Alternative erwägen) 4. Rücksprache mit Bakteriologie	1. Diflucan 2. Amphotericin 1 - 1.5 mg/kg/Tag
Verbrennungen	Keine Antibiotika ohne Infektionszeichen	
Hautinfektionen	1. Wundinfektion + Zeichen einer system. Sepsis 2. Gangrän oder nekrotisierende Fasciitis (zusätzlich zu Chirurgie ± HBO) 3. schwere orale Infektionen	1. Kefzol oder Clavamox 2. Dalacin C + Penicillin + ev. Netilmycin 3. Penicillin + Metronidazole
Katheterinfektion	1. Wechsel aller Katheter (ad Bakt. + venöse Blutkultur) 2. wenn klinisch Zeichen einer Sepsis oder Klappen-/ Gefäßprothese oder Hochrisikopatient	1. Keine Antibiotica 2. Vancomycin , weiter nach Kultur

Intensivmanual, V 1.0, 25.10.00

- Basierend auf unseren Resistenzstatistiken, in Zusammenarbeit mit der Bakteriologie (Dr. Gruber, Dr. Hartmann)

Allgemeine/unklare Sepsis

Optinem (+Zyvoxid) (+Antimykotikum)

Avelox

- vorallem bei Pneumonien und COPD
- in 2. Linie nach Clavamox
- Lücke bei Anaerobiern

Ergänzung zum Anhang „Empirische Antibiotica-Therapie“

Präparat in Reihenfolge der Nennung	Wirkstoff
Clavamox	Amoxicillin und Clavulansäure
Rocephin	Ceftriaxon
Klacid	Clarithromycin
Tazonam	Piperacillin und Tazobactam
Ampicillin	Ampicillin
Acyclovir	Acyclovir
Tavanic	Levofloxacin
Anaerobex	Metronidazol
Ceftriaxone	Ceftriaxon
Metronidazol(e)	Metronidazol
Penicillin	Penicillin
Netilmycin	Netilmicin
Floxapen	Flucloxacillin
Vancomycin	Vancomycin
Diflucan	Fluconazol
Amphotericin	Amphotericin
Kefzol	Cefazolin
Dalacin C	Clindamycin
Optinem	Meropenem
Zyvoxid	Linezolid
Avelox	Moxifloxacin

- Die perioperative Antibiotikaprophylaxe bei abdominalen Eingriffen erfolgte standardisiert mit Cefoxitin
- Traumapatienten erhielten standardisiert Cefuroxim und Amoxicillin/Clavulansäure, bei zusätzlichem Schädel-Hirn-Trauma wurde Cefazolin addiert

Infektionsbogen Sepsis – NEO-KISS

webKessId: <input type="text"/>	Patienten-Id: <input type="text"/>	Name d. Patienten: <input type="text"/>
Gefäßkatheter-Assoziation: <input type="radio"/> ZVK <input type="radio"/> PVK <input type="radio"/> kein Gefäßkatheter		
Datum Sepsis-Beginn: <input type="text"/>		
Erreger 1: <input type="text"/>		
Erreger 2: <input type="text"/>		
Erreger 3: <input type="text"/>		
Zwei der folgenden klinischen Zeichen und Symptome:		
<ul style="list-style-type: none">Fieber ($> 38^{\circ}\text{C}$) oder Temperaturinstabilität oder Hypothermie ($< 36,5^{\circ}\text{C}$) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinTachykardie ($> 200/\text{min}$) oder neu/vermehrte Bradykadien ($< 80/\text{min}$) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinRekapillarierungszeit $> 2\text{ s}$ <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinneu oder vermehrte Apnoe(en) ($> 20\text{ s}$) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinunerklärte metabolische Azidose ($\text{BE} < -10\text{ mval/l}$) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinneu aufgetretene Hyperglykämie ($> 140\text{ mg/dl}$) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinanderes Sepsiszeichen: (u.a.: Hautkolorit, erhöhter Sauerstoffbedarf (Intubation), instabiler AZ, Apathie)		
sowie Erfüllung der Kriterien für klinische Sepsis oder mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit oder ohne KNS		
Kriterien für Klinische Sepsis (alle folgenden)		
<ul style="list-style-type: none">Betreuender Arzt beginnt geeignete antimikrobielle Therapie für Sepsis für mindestens 5 Tage <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinKein Keimwachstum in der Blutkultur oder nicht getestet <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinKeine offensichtliche Infektion an anderer Stelle <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Kriterium für mikrobiologisch bestätigte Sepsis		
<ul style="list-style-type: none">Erreger aus Blut oder Liquor isoliert und andere als KNS (Keim ist mit Infektion an anderer Stelle nicht verwandt) <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
Kriterien für mikrobiologisch bestätigte Sepsis mit KNS als einzigem Erreger		
<ul style="list-style-type: none">ausschließlich KNS aus Blutkultur oder intravasalem Katheter isoliert <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		
und eines der folgenden Kriterien:		
<ul style="list-style-type: none">CRP $> 2,0\text{ mg/dl}$ / Interleukin erhöht <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinI/T-Ratio der neutrophilen Blutzellen $> 0,2$ <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinLeukozytopenie $< 5/\text{nl}$ <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> neinThrombozytopenie $< 100/\text{nl}$ <input type="radio"/> ja <input type="radio"/> nein		

3.5 Danksagung

Ganz besonders möchte ich meinem Doktorvater PD Dr. Peter Fraunberger für die direkte, enge, vertrauensvolle, engagierte, umfassende und motivierende Betreuung danken.

Diese Doktorarbeit hat es mir ermöglicht unglaublich viel, auch über Wissenschaftliches und Fachliches hinaus, lernen und erleben zu können.

Nicht zuletzt hat sie meine Leidenschaft für die Intensivmedizin und damit für die Anaesthesiologie entfacht.

Großen Anteil daran hatte auch das Team der anaesthesiologischen Intensivstation des Landeskrankenhauses Feldkirch. Vielen Dank den ärztlichen und pflegerischen Kollegen, allen voran Dr. Peter Fae und Dr. Thomas Diem, für die Unterstützung bei der Datenakquise und die umfänglichen und tiefen Einblicke in die Arbeit auf der Intensivstation! Mein Dank gilt ebenfalls den Teams der Abteilungen für Kinder- und Jugendheilkunde der LKHs Feldkirch und Bregenz, stellvertretend seien hier Prim. Univ.-Prof. Dr. Burkhard Simma und Prim. Univ.-Prof. Dr. Christian Huemer genannt. Ebenfalls Danke dem Team des Medizinischen Zentrallabors am LKH Feldkirch!

Ich werde diese Zeit nie vergessen und immer in guter Erinnerung behalten!

Meiner Familie, allen voran meiner Mutter, und meinen Freundinnen und Freunden möchte ich an dieser Stelle ebenfalls besonders danken! Sie haben mir stets zugehört, mich ausgehalten, unterstützt und motiviert, obwohl ich oft der Fertigstellung dieser Arbeit den Vorzug gab. Danke dafür und für's immer wieder trotzdem Fragen!

3.6 Veröffentlichungen

3.6.1 Originalarbeiten und Reviews

Biller K, Fae P, Germann R, Walli A.K., Fraunberger P: „How reliable is procalcitonin as an inflammatory marker?“ *LaboratoriumsMedizin*. Volume 35, Issue 6, Pages 343–348 DOI: 10.1515/JLM.2011.058, October 2011

Biller K, Fae P, Germann R, Drexel H, Walli AK und Fraunberger P (2014): „Cholesterol rather than procalcitonin or C-reactive protein predicts mortality in patients with infection.“ *Shock*, Volume 42, Issue 2, Pages 129-32 DOI: 10.1097/SHK.0000000000000187, August 2014

3.6.2 Vorträge

Biller K, Fae P, Germann R, Walli A.K., Fraunberger P: "Diagnostic and prognostic value of biochemical markers in critically ill patients on ICU". Vortrag auf dem dem „8. World Congress on Trauma, Shock, Inflammation and Sepsis - TSIS 2010“ in München, 9.-13. März 2010

Biller K, Simma B, Huemer C, Walli A.K., Fraunberger P: „Interleukin 6 – Diagnostischer Wert bei der neonatalen Sepsis“ Vortrag auf der „49. Jahrestagung der Österreichischen Gesellschaft für Kinder- und Jugendheilkunde“ in Villach, 6.-9. Oktober 2011

Eidesstattliche Versicherung

Biller, Katharina

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,
dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

Diagnostischer und prognostischer Wert von CRP, Procalcitonin, Interleukin 6 und Cholesterin im Blut von kritisch kranken Patienten auf Intensivstationen

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 08.12.2016

Ort, Datum

Unterschrift Doktorandin/Doktorand